

Boletín Fármacos: *Agencias Reguladoras y Políticas*

*Boletín electrónico para fomentar
el acceso y el uso adecuado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 22, número 4, noviembre 2019



Boletín Fármacos es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica cuatro veces al año: el último día de cada uno de los siguientes meses: febrero, mayo, agosto y noviembre.

Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.

Asesor en Regulación

Ricardo Martínez, Argentina

Asesor en Políticas

Marco Barboza, Perú
Eduardo Espinoza, El Salvador
Federico Tobar, Panamá

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco Arcila

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE.UU.

Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Hernán Collado, Costa Rica
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil
Francisco Debesa García, Cuba
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Albert Figueras, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Eduardo Hernández, México
Luis Justo, Argentina
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Roberto López Linares, Perú
Benito Marchand, Ecuador
Gabriela Minaya, Perú
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Xavier Seuba, España
Federico Tobar, Panamá
Francisco Rossi, Colombia

Boletín Fármacos solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el acceso y uso de medicamentos; incluyendo temas de farmacovigilancia; políticas de medicamentos; ensayos clínicos; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. *Boletín Fármacos* incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelincliff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999076

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2019; 22 (4)

Agencias Reguladoras

Investigaciones

| | |
|---|---|
| Beneficio terapéutico agregado y licencias de medicamentos (Added therapeutic benefit and drug licensing) | |
| Hans-George Eichler, Harald Enzmann, Guido Rasi | 1 |
| Menos, es más: la regulación de medicamentos en Noruega, la política de antibióticos y la "cláusula de necesidad" | |
| Bård Hobæk Anne Kveim Lie | 3 |

Regulación Internacional

| | |
|--|---|
| La OMS establece un plan de acción regulatoria a cinco años | 3 |
| Históricamente, la EMA y la FDA están de acuerdo en casi todas las aprobaciones de medicamentos nuevos, pero ¿está lentamente cambiando? | 4 |
| FDA, EMA asesoran sobre monitoreo de los ensayos clínicos basado en el riesgo | 5 |
| Estados Unidos y la UE implementan plenamente el acuerdo mutuo sobre las inspecciones de BPM | 6 |
| La red de jefes de Agencia de Medicamentos y la EMA publican recomendaciones para mejorar la comunicación de los problemas de suministro | 6 |

América Latina

| | |
|--|---|
| Argentina. ANMAT advierte que no se puede convocar a ensayos clínicos de medicamentos a través de sitios de Internet | 7 |
|--|---|

Europa

| | |
|---|----|
| Como lograr que los medicamentos que se comercializan contribuyan a mejorar el arsenal terapéutico existente | 8 |
| La EMA ofrece comentarios a la guía preliminar de la FDA sobre biosimilares | 9 |
| La EMA recomienda nuevas medidas para evitar errores en la dosificación con metotrexato | 10 |
| Según estudio de la EMA, los registros de pacientes pueden ser valiosos en las decisiones regulatorias | 10 |
| Defensor del Pueblo de la UE concluye una investigación sobre las interacciones de la EMA con los productores de medicamentos | 11 |
| Zolgensma de Novartis se une a la creciente lista de medicamentos que pierden el estatus de evaluación acelerada en la UE | 12 |
| La EMA publica dos guías relacionadas con la escasez de medicamentos | 12 |
| Reino Unido. Implementación de la directiva de medicamentos falsificados: características de seguridad | 13 |

EE UU y Canadá

| | |
|---|----|
| Health Canada actualiza su hoja informativa sobre biosimilares | 14 |
| Académicos e investigadores plantean inquietudes por el plan de la FDA para hacer "Revisiones integradas" | 15 |
| No más tratamientos yo también. Los medicamentos nuevos deberían ofrecer algo mejor a los sujetos de investigación de los ensayos clínicos | 16 |
| A medida que la producción de ingredientes activos de los medicamentos se consolida en el extranjero, los reguladores de EE UU enfrentan una preocupación nacional de seguridad | 17 |
| La FDA aprobó una "píldora inteligente" para tratar la esquizofrenia ¿Fue algo realmente inteligente? | 17 |
| Karyopharm obtiene una victoria inesperada en la FDA, a pesar de muchas objeciones, reguladores aprueban el medicamento para el mieloma | 18 |
| Un informe de la FDA promete un elevado número de aprobaciones de medicamentos, pero advierte sobre posibles dificultades | 19 |
| La FDA y Sarepta: una ventana al mundo real de la regulación de medicamentos | 20 |
| La vía de aprobación acelerada se ha convertido en rutina | 21 |
| Grupos de farmacias quieren romper la parálisis sobre el marco regulatorio de la FDA para monitorear a los que preparan fórmulas magistrales | 22 |

| | |
|--|----|
| La FDA avergüenza públicamente a una farmacéutica china por falsificar los documentos de una inspección | 24 |
| Exclusiva: las acciones de la FDA para exigir cumplimiento caen en picado bajo Trump | 24 |
| La FDA rechaza la solicitud de moratoria en las aprobaciones de opioides mientras se intensifica el escrutinio de la agencia | 26 |
| La FDA y sus paneles de asesores están en desacuerdo el 22% de las veces | 27 |
| Mientras se intensifica la búsqueda de un comisionado permanente, sigue la rotación de personal en la FDA | 28 |
| Este medicamento salvará vidas infantiles. Cuesta US\$2 millones. La seguridad, la innovación y la asequibilidad no deben ser objetivos mutuamente excluyentes para los tratamientos innovadores | 28 |
| Revise e intente nuevamente: el informe GAO sobre la aprobación ANDA muestra que con frecuencia se requieren múltiples ciclos de revisión | 30 |
| Woodcock de la FDA habla sobre el papel de los NIH en el desarrollo de fármacos | 31 |
| Los ex comisionados de la FDA buscan ampliar el uso de la Evidencia del Mundo Real (EMR) en decisiones regulatorias y financieras | 32 |
| Gilead y Novartis buscan expandir lo que la FDA considera como datos del mundo real y evidencia del mundo real | 32 |
| La FDA está inspeccionando más plantas extranjeras, pero menos instalaciones domésticas | 33 |
| La FDA finaliza la guía revisada de modificaciones REMS | 34 |
| Todo lo viejo vuelve a ser nuevo: la FDA revisa su Guía de 2014 para la industria relacionada con los vales de revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras | 34 |
| EE UU. FDA lanzó guía de biosimilares intercambiables | 36 |
| Serie de guías de la FDA para el desarrollo de medicamentos centrados en el paciente, para incorporar mejor la voz del paciente en el desarrollo de productos médicos y la toma de decisiones regulatorias | 37 |
| Un fallo de la Corte Suprema podría dificultar que la FDA divulgue información | 37 |
| El uso de datos del mundo real cada vez más prominente en la investigación clínica. El taller de la FDA incluye muchos ejemplos de uso | 38 |

Asia y Oceanía

| | |
|--|----|
| Australia, TGA fortalece la regulación de los tratamientos con células madre | 40 |
|--|----|

Políticas

Investigaciones

| | |
|--|----|
| El derecho a la salud como principio para la cobertura universal: un análisis transnacional de las políticas nacionales de medicamentos en 71 países Perehudoff SK, Alexandrov NV, Hogerzeil HV | 41 |
|--|----|

América Latina

| | |
|---|----|
| Costa Rica. Sala Constitucional: vacuna contra Virus del Papiloma Humano es obligatoria | 41 |
|---|----|

Europa

| | |
|---|----|
| ¿Quién está tomando las decisiones en la asistencia sanitaria europea? | 42 |
| Establecer infraestructuras y armonización regulatoria para avanzar en EMR en oncología | 44 |
| Preparación: recomendaciones para el acceso oportuno a medicamentos de terapia avanzada (ATMP) en Europa | 45 |
| Holanda. El Ministro de Salud de Holanda escribe una carta pública a las grandes farmacéuticas y amenaza con nombrarlas y avergonzarlas | 45 |
| Holanda. Bruins pide a los países durante la cumbre de la ONU: luchan contra los precios demasiado altos de los medicamentos | 46 |
| El NICE y el NHS pilotarán un modelo innovador para luchar contra las AMR | 47 |
| La desconfianza frustra la cooperación entre la industria y el NHS en el Reino Unido: informe | 47 |

| EE UU y Canadá | |
|---|----|
| Canadá. Nuevas regulaciones permiten controlar el precio de los medicamentos y la reacción de la industria | 48 |
| ICER, durante años, ha criticado los precios de las farmacéuticas, pero ahora la industria quiere cooperar | 50 |
| Carta de KEI al Comité de Supervisión de la Cámara de Representantes de EE UU sobre la mala conducta de los NIH y la falta de transparencia | 53 |
| Cómo la industria farmacéutica, que está siendo atacada todos lados, sigue ganando en Washington | 54 |
| Asia y Oceanía | |
| Actualización de las patentes en Australia: se están preparando tres cambios | 58 |
| Filipinas. El intento de los funcionarios filipinos de rechazar el intento de Sanofi de volver a comercializar Dengvaxia | 59 |
| Japón afirma que no hay evidencia que “la desvinculación” mejore el acceso a los medicamentos | 60 |
| Organismos internacionales | |
| La creciente brecha entre lo que se dijo al público que son los costos de I & D y los costos reales | 62 |
| Transparencia de precios en los mercados de medicamentos: análisis de la evidencia detrás de las afirmaciones | 63 |
| La OMS actualiza sus orientaciones mundiales sobre medicamentos y pruebas diagnósticas para abordar problemas de salud específicos, priorizar los tratamientos más eficaces y mejorar el acceso a terapias asequibles | 65 |
| La OMS mantiene medicamentos clave para el cáncer de pulmón fuera de su lista de medicamentos esenciales | 67 |
| Médicos sin Fronteras critica a la coalición Gavi por el acceso a las vacunas contra la neumonía | 68 |
| Sudáfrica promueve el debate en la UNCTAD sobre la competencia en los mercados sanitarios y en el precio de los medicamentos | 69 |
| ONUSIDA celebra el nombramiento de Winnie Byanyima como su nueva directora ejecutiva | 69 |

Agencias Reguladoras

Investigaciones

Beneficio terapéutico agregado y licencias de medicamentos (*Added therapeutic benefit and drug licensing*)

Hans-George Eichler, Harald Enzmann, Guido Rasi

Nature Reviews Drug Discovery 2019;18: 651-652; doi: 10.1038/d41573-019-00068-x

<https://www.nature.com/articles/d41573-019-00068-x> (acceso libre)

Traducido por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos: Hemos traducido este artículo porque nos parece importante divulgar las diferentes perspectivas sobre un mismo problema. No significa que estemos de acuerdo con todo lo que aquí se expresa.

Algunos medicamentos nuevos tienen efectivo curativos que cambian la vida de los pacientes, pero otros no muestran beneficios o solo aportan beneficios modestos respecto a las opciones de tratamiento existentes, a pesar de tener un perfil beneficio-riesgo positivo. Sin embargo, casi todos los medicamentos nuevos tienen un precio más alto que las terapias ya disponibles, lo que lleva a los financiadores de atención médica y a otras partes interesadas a enfatizar que 'innovación' no es sinónimo de 'beneficio terapéutico adicional' y a resistirse cada vez más a pagar precios innovadores que no aportan o aportan un pequeño beneficio agregado.

En la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) escuchamos varias propuestas para garantizar, o al menos transparentar, el beneficio terapéutico adicional de los nuevos tratamientos. El objetivo de estas propuestas es contener el costo creciente de lo que a menudo se percibe como el nebuloso concepto de "innovación". En este artículo, discutimos los posibles beneficios y riesgos de algunas de estas propuestas.

Posibles cambios en las políticas regulatorias

En base al debate actual, identificamos al menos cuatro niveles donde se podría insertar un beneficio adicional en la regulación de medicamentos.

Exigir un beneficio terapéutico adicional. La propuesta más radical es autorizar solo los medicamentos nuevos que hayan demostrado un beneficio terapéutico adicional. Esto sería una desviación del requisito legal actual que exige que los beneficios de un nuevo medicamento superen sus riesgos, lo que no requiere demostrar superioridad a otros productos. La idea está bien intencionada, pero probablemente habría consecuencias no deseadas.

Primero, la introducción de un criterio de beneficio adicional puede no ser lo mejor para los pacientes. Varios grupos de medicamentos llamados "yo también" parecían ser casi intercambiables en el momento del lanzamiento. Sin embargo, a medida que se acumula más experiencia durante su uso como tratamiento de rutina, demostraron tener diferentes perfiles de seguridad (por ejemplo, los antidiabéticos), diferentes interacciones farmacológicas (por ejemplo, los antifúngicos) o diferentes perfiles de eficacia o tamaño del efecto (por ejemplo, las quinolonas para el tratamiento de infecciones bacterianas) [1,2].

En segundo lugar, incluso cuando los tamaños del efecto promedio o mediano de los productos parecen similares, las respuestas del paciente a medicamentos de una misma clase pueden ser diferentes, debido a las características individuales o desconocidas de los pacientes. Por ejemplo, esto se ha observado con inhibidores del factor de necrosis tumoral [3] y puede ser más importante en el futuro. Ahora hay mucha esperanza en la capacidad de la investigación "ómica" para identificar de manera prospectiva a los que responden muy bien a medicamentos individuales. Si se quiere aprovechar el potencial de la medicina de precisión, es probable que se requiera más de una clase de medicamentos para atender a más de un subgrupo de pacientes.

Tercero, los pacientes expresan diferentes preferencias; algunos se centran en maximizar la eficacia, mientras que otros desean minimizar los efectos adversos [4]. Tener solo un producto en cada clase o para cada indicación negaría a los pacientes y a los médicos esta opción.

Por último, la propuesta de beneficio agregado puede incluso contrarrestar la intención de controlar los costos. Muchos productos "yo también" son el resultado del desarrollo simultáneo de medicamentos con el mismo objetivo terapéutico por diferentes compañías. Tener productos similares en el mercado puede reducir los precios al prevenir o romper los monopolios.

Requerir comparaciones directas. Una segunda propuesta es que los nuevos productos farmacéuticos se autoricen solo en base a la comparación directa con otros tratamientos. Esto no requiere necesariamente una demostración de beneficio adicional, pero exigiría ensayos aleatorios con controles activos (ECA) en todos los casos.

La comparación con el mejor tratamiento disponible es indispensable en muchos escenarios clínicos, pero los controles activos no siempre son factibles o útiles. La mejor terapia disponible es un objetivo móvil; para cuando los resultados de los ECA de larga duración estén disponibles, puede haber surgido un nuevo estándar de atención o un uso diferente del comparador activo. En los campos donde las cosas se mueven rápidamente, y donde es éticamente aceptable, los controles con placebo pueden proporcionar un "anclaje" más duradero para la información de eficacia de un nuevo tratamiento. Además, a menudo no hay acuerdo sobre el mejor comparador disponible. La realización de comparaciones aleatorias contra múltiples tratamientos existentes no es práctica y, en tales casos, el beneficio adicional tendrá que estimarse mediante comparaciones indirectas.

Los ensayos que comparan productos activos, incluyendo los ensayos de plataforma, deben fomentarse cuando sean útiles, pero se necesita flexibilidad en la elección de los comparadores directos o indirectos, incluyendo el placebo, para dar cuenta de una variedad de escenarios clínicos diferentes.

Planificar para hacer comparaciones indirectas. La tercera es una propuesta para reconocer simplemente que la evaluación del beneficio terapéutico adicional a menudo tendrá que basarse en comparaciones indirectas y habrá que planificarla. Las comparaciones mixtas de tratamientos (MTC) son una familia de diseños de estudio que compara indirectamente dos tratamientos mediante el uso de datos existentes de dos o más ECA que han comparado cada uno de los tratamientos a un comparador común (por ejemplo, placebo). Un requisito clave para que los MTC sean exitosos es que las medidas de impacto de los ECA sean las mismas. Sin embargo, los patrocinadores de los ensayos clínicos a menudo seleccionan las medidas independientemente de los otros ensayos, lo que imposibilita comparar directamente sus resultados.

La EMA ha organizado, durante varios años, consultas con múltiples partes interesadas y con los responsables de tomar decisiones tras la concesión de licencias al comienzo del desarrollo clínico de un producto y, más recientemente, también al otorgar el permiso de comercialización. Estas reuniones permiten que los reguladores, así como a los evaluadores de tecnologías para la salud (HTA) y los financiadores asesoren a los productores sobre los diseños de ensayos clínicos que considerarían apropiados. Se espera que después de estas consultas con múltiples partes interesadas, al lanzar un producto se puedan hacer comparaciones mixtas de tratamientos más significativas, y al comercializar el producto se proporcione una descripción previamente planificada de los beneficios adicionales para los subgrupos de pacientes relevantes y de su continuo monitoreo. La experiencia muestra que, en la mayoría de los casos, se puede llegar a un entendimiento viable entre los productores, los reguladores y los organismos de HTA [5].

Centrándose en la eficacia comparativa. Una propuesta de cuarto nivel para abordar los beneficios adicionales requiere un enfoque más explícito en las evaluaciones reguladoras y en la comunicación de la eficacia comparativa, como parte de las evaluaciones riesgo-beneficio. Observamos que cualquier efecto bueno o malo de un tratamiento debe describirse necesariamente comparándolo con un escenario contrafactual; el concepto de beneficios o daños "absolutos" es un error común. El contrafactual puede ser el tratamiento con otro medicamento o ningún tratamiento (o tratamiento con placebo), este último corresponde a la historia natural de la enfermedad. Los reguladores quizás podrían ser más explícitos sobre estos aspectos y al cuantificar los efectos comparativos.

Además, el beneficio-riesgo no se evalúa en un vacío terapéutico. Incluso en los ensayos controlados con placebo, los beneficios y los riesgos están necesariamente contextualizados. Por ejemplo, en indicaciones terapéuticas donde el tratamiento con un medicamento de eficacia inferior podría aumentar la mortalidad o retrasar un tratamiento más efectivo, lo que provocaría un daño

irreversible, el equilibrio beneficio-riesgo puede considerarse negativo incluso cuando la comparación con placebo parece favorable. Hemos escuchado de partes interesadas externas que se debe hacer más hincapié en contextualizar el efecto de los nuevos medicamentos, y cuando sea posible hay que ser más explícitos sobre el beneficio agregado negativo, neutral o positivo en los subgrupos de pacientes relevantes. La EMA ahora está entablando diálogo con los organismos de la HTA y los financiadores para explorar la mejor manera de satisfacer estas necesidades de información.

Conclusión

Eliminar la flexibilidad científicamente justificada en el desarrollo y autorización de medicamentos, aunque bien intencionada, puede no derivar en buenos resultados para los pacientes y los sistemas de atención médica. Un mejor enfoque es la "evidencia por diseño", es decir, planificar por adelantado la cuantificación del beneficio terapéutico adicional. Esto se puede lograr a través del entendimiento mutuo, entre todos los tomadores de decisiones relevantes, de los diseños de ensayos clínicos, con el fin de utilizar todo el espectro de metodologías, incluyendo las MTC, no solo comparaciones directas.

La combinación de este enfoque colaborativo con un razonamiento más explícito por parte de los reguladores sobre el beneficio adicional que hay que demostrar en el momento de otorgar la autorización es probablemente la mejor opción disponible para reducir la incertidumbre sobre el beneficio adicional en las decisiones de los organismos de HTA, financiadores, médicos y pacientes pues permite separar lo simplemente "nuevo" de lo verdaderamente "mejor".

Related links

Marketing authorisation flexibilities that enable early access to medicines should only respond to true unmet medical needs and must protect patients' safety: <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/10/EMAConsultation-Response-Conditional-Approval-Accelerated-Assessment.pdf>

Minutes of the EMA-Payer Community meeting, 19 September 2017: https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-europeanmedicines-agency-payer-community-meeting_en.pdf

Referencias

1. Van Bambeke, F. et al. Quinolones in 2005: an update. *Clin. Microbiol. Infect.* 11, 256–280 (2005). PubMedArticle Google Scholar
2. Blind, E. et al. Rosiglitazone: a European regulatory perspective. *Diabetologia* 54, 213–218 (2011). PubMedArticle Google Scholar
3. Smolen, J. S. et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 388, 2763–2774 (2016). PubMedArticle Google Scholar
4. Postmus, D. et al. Individual trade-offs between possible benefits and risks of cancer treatments: results from a stated preference study with patients with multiple myeloma. *Oncologist* 23, 44–51 (2017). PubMedArticle Google Scholar
5. Tafuri, G. et al. How aligned are the perspectives of EU regulators and HTA bodies? A comparative analysis of regulatory-HTA parallel scientific advice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 82, 965–973 (2016). PubMedArticle Google Scholar

Menos, es más: la regulación de medicamentos en Noruega, la política de antibióticos y la "cláusula de necesidad"

(*Less is more: Norwegian drug regulation, antibiotic policy, and the "need clause"*)

Bård Hobæk Anne Kveim Lie

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1468-0009.12405>

Traducido por Salud y Fármacos

Algunas políticas

- La crisis actual de la resistencia a los antibióticos requiere reformas a las políticas de nivel local y global. El conocimiento histórico de los diferentes sistemas regulatorios puede informar la forma en que se toman decisiones ahora.
- Un control regulatorio sólido, que implemente las preocupaciones sobre la resistencia a los antimicrobianos puede garantizar el objetivo doble de promover el acceso y limitar el uso excesivo, permitiendo que solo ciertos medicamentos que respondan a las necesidades de salud pública ingresen al mercado.
- La regulación a este nivel también tiene efectos poderosos sobre el consumo y debe considerarse como una herramienta para frenar la resistencia a los antibióticos.
- El proceso regulatorio de Noruega, al aceptar solo medicamentos con valor terapéutico agregado, es un ejemplo de cómo los reguladores nacionales de medicamentos pueden indirectamente promover la innovación en medicamentos que satisfagan las necesidades de salud pública.

Contexto: la resistencia a los antibióticos es una amenaza cada vez más grave para la salud mundial, y requiere una respuesta coordinada. La mayoría de los esfuerzos políticos abordan la falta de medicamentos. También se necesitan nuevas ideas para promover el acceso de todos los que necesitan antibióticos, al tiempo que se restringe su uso inapropiado. Como la situación requiere nuevos enfoques, examinamos un sistema de regulación de medicamentos que ha tenido en cuenta el tema de la resistencia a los antimicrobianos (AMR) desde hace mucho tiempo. En debates internacionales se ha invocado el sistema noruego de regulación de medicamentos, y particularmente su "cláusula de necesidad", pero no se ha estudiado previamente en detalle.

Métodos: Realizamos una revisión histórica del sistema regulatorio de medicamentos de Noruega mediante el análisis de los archivos de las autoridades sanitarias noruegas, la Agencia Noruega de Medicamentos y los debates de políticas durante ese período.

Hallazgos: el sistema regulatorio de medicamentos de Noruega se centró en el uso racional de los medicamentos, y estuvo estrechamente relacionado con las necesidades de salud pública. Originalmente se diseñó para abordar el consumo innecesario de medicamentos, no la protección y seguridad del consumidor. El elemento más flexible de este sistema declaraba que para que un medicamento sea registrado tiene que ser "necesario". Cuando la resistencia a los antibióticos se convirtió en una preocupación, se limitó la comercialización de medicamentos que podían promover la resistencia, como las combinaciones y los productos de amplio espectro. Esta fue una herramienta reguladora poderosa y flexible que también influyó en el consumo de medicamentos.

Conclusiones: la cláusula de necesidad se ha promovido últimamente como una alternativa para abordar la situación actual. Las soluciones al problema de la resistencia a los antibióticos no pueden ser las mismas en todas partes, y no sostenemos que este sistema de regulación de medicamentos deba adoptarse a nivel mundial. Sin embargo, la situación actual requiere que se tengan en consideración muchos aspectos distintos. Este caso histórico demuestra cómo se pueden usar los procedimientos reglamentarios para simultáneamente limitar la comercialización y promover el uso apropiado.

Regulación Internacional

La OMS establece un plan de acción regulatoria a cinco años

(*WHO lays out five-year regulatory action plan*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 10 de julio de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/who-lays-out-five-year-regulatory-action-plan>

Traducido por Salud y Fármacos

Como parte del esfuerzo por aumentar el acceso a productos médicos de calidad en todo el mundo, este mes la OMS elaboró un plan quinquenal para promover la colaboración y la confianza en los reguladores, y para ayudar a las autoridades reguladoras nacionales (ARN) a resolver problemas de capacidad y otros desafíos.

Según las encuestas de la OMS, en 2018, solo el 30% de las ARN tenían la capacidad para regular de manera efectiva y eficiente los productos médicos, aunque había mayor capacidad para regular los medicamentos y las vacunas que otros productos.

Una forma de combatir esta falta de capacidad es a través de la colaboración, a través de la cual la OMS ha logrado ayudar a impulsar iniciativas en África y el Caribe.

“En los próximos años, la OMS desempeñará un papel importante apoyando a la transición en el sistema de compras de medicamentos, donde ya no será responsabilidad de los donantes sino de los países, y para ello deberá trabajar en el fortalecimiento de los sistemas reguladores de países seleccionados de ingresos bajos y medianos [LMIC]. Según el informe se necesitará un apoyo fuerte de la OMS para reducir el riesgo de que los países promuevan la producción local como parte de su agenda nacional de desarrollo sin hacer un esfuerzo paralelo para fortalecer los sistemas de regulación, la única forma de garantizar que los productos cumplen con los estándares internacionales de calidad, seguridad y eficacia”.

El informe también describe posibles formas de combatir el limitado alcance de la lista de elegibles para la precalificación de

la OMS, los problemas de capacidad para responder a emergencias de salud pública, la avalancha de productos médicos falsificados y de inferior calidad en los LMIC y la escasa vigilancia pos-comercialización por parte de las ARNs.

Sobre el tema de ampliar su lista de precalificación, la OMS revisó el martes tanto su lista de medicamentos esenciales como su lista de diagnósticos esenciales. La OMS también está trabajando para ayudar a los países a acelerar la disponibilidad de los medicamentos, vacunas y diagnósticos in vitro (IVD) que se necesitan para responder a emergencias de salud pública.

El informe también señala el esfuerzo por detener la ola de medicamentos falsos que, según la OMS, en los países de medianos y bajos ingresos representa un problema para uno de cada diez medicamentos, y el subregistro de eventos adversos relacionados con los productos médicos.

“La introducción de productos, incluyendo las vacunas contra la malaria y los tratamientos contra la tuberculosis, que se lanzan exclusivamente en países de bajos y medianos ingresos o simultáneamente en países de bajos, medianos y altos ingresos, está presionando cada vez más a las ARNs para que cumplan con sus obligaciones y destaca la necesidad de que el monitoreo pos-comercialización sea más proactivo. Otro desafío creciente es la propagación, a través de Internet y las redes sociales, de falsas preocupaciones de seguridad con respecto a las vacunas”, dice la OMS.

El informe también analiza las cuatro prioridades estratégicas principales para la OMS, desde ahora hasta 2023:

- Fortalecer los sistemas regulatorios nacionales y regionales en línea con el impulso hacia la cobertura universal de salud.
- Aumentar la preparación regulatoria para las emergencias de salud pública.
- Fortalecer y ampliar los procesos de precalificación de la OMS y la evaluación de riesgos de los productos.
- Aumentar el alcance y el impacto de las actividades de apoyo regulatorio de la OMS.
- Al comentar sobre el plan quinquenal, la Farmacopea de EE UU (USP) señaló que, en los países de bajos y medianos ingresos, los medicamentos esenciales de calidad garantizada permanecen fuera del alcance de casi 2.000 millones de personas.

“Más allá de la voluntad política, las soluciones a los desafíos de calidad dependerán de:

1. Fortalecer los sistemas regulatorios para que alcancen el estatus de autoridad en la lista de la OMS
2. Apoyar la fabricación local en los países de bajos y medianos ingresos en que sea posible
3. Mantener y ampliar el alcance del sistema de Precalificación de la OMS (PQ) y los esfuerzos por garantizar la calidad
4. Mejorar la prevención, detección y respuesta cuando aparecen productos de salud deficientes y falsificados”.

El plan quinquenal de la OMS para ayudar a construir sistemas regulatorios efectivos y eficientes está disponible en inglés en https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_ActionPlanWeb.pdf?ua=1

Históricamente, la EMA y la FDA están de acuerdo en casi todas las aprobaciones de medicamentos nuevos, pero ¿está lentamente cambiando? (EMA and FDA historically agree on just about every new drug approval, but is that slowly changing?)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 16 de agosto de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/8/ema-and-fda-historically-agree-on-just-about-every>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un nuevo estudio de funcionarios de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA que analizó 107 solicitudes de comercialización presentadas entre 2014 y 2016, la EMA y la FDA, al decidir sobre la aprobación de medicamentos nuevos, están de acuerdo más del 90% de las veces.

La FDA inicialmente se negó a aprobar un ocho de 107 solicitudes de comercialización de medicamentos o productos biológicos, mientras que la EMA los aprobó. Sin embargo, en los ocho casos, la FDA terminó aprobando ese medicamento o producto biológico. Y en un caso (ixazomib- Ninlaro de Takeda para el mieloma múltiple) la FDA aprobó el tratamiento y la EMA inicialmente no lo hizo, pero luego lo aprobó.

"En general, teniendo en cuenta las solicitudes reenviadas y reanalizadas, la EMA y la FDA tomaron decisiones finales de autorización de comercialización discordantes para dos medicamentos: corifollitropina alfa y ataluren", señala el estudio, ya que ambos fueron aprobados por la EMA y no por la FDA.

Sin embargo, más recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA adoptó opiniones negativas para dos medicamentos en 2018 que fueron aprobados por la FDA en 2017, y en 2019 para un medicamento de células falciformes que también había sido previamente aprobado por la FDA. Además, el CHMP cuestionó el tratamiento de Mitsubishi Tanabe Pharma para la esclerosis lateral amiotrófica, que retiró su solicitud de comercialización este año y que fue aprobado por la FDA en 2017.

"La divergencia en las decisiones de aprobación, el tipo de aprobación y las indicaciones aprobadas se debieron principalmente a que las agencias llegaron a diferentes conclusiones sobre la eficacia del producto, y se basaron en la revisión de los presentados para respaldar la solicitud, que podían ser los mismos o incluir datos clínicos diferentes", documentó el estudio publicado en *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.

En el caso más reciente del medicamento para las células falciformes, la FDA dijo que su aprobación se basó en un ensayo que muestra que los pacientes tratados con Endari (glutamina), en promedio, hicieron menos visitas al hospital por crisis de células falciformes, en comparación con el grupo placebo. Pero el CHMP de la EMA dijo que "consideraba que el estudio principal no mostró que [la glutamina] fuera eficaz en reducir las crisis de células falciformes o visitas al hospital".

El estudio también señala que la FDA otorgó aprobaciones aceleradas (12/25 en oncología y 5/8 en hematología) con mayor frecuencia que la EMA emitió autorizaciones condicionales de

comercialización o autorizaciones en circunstancias excepcionales (7/25 en oncología y 2/8 en hematología).

Pero en estas áreas, las solicitudes a menudo se presentaron más tarde a la EMA que a la FDA, y a menudo incluyeron ensayos clínicos adicionales o datos más maduros del mismo ensayo clínico que se presentó a la FDA. "En esos casos, la EMA tenía más probabilidades que la FDA de otorgar la aprobación estándar (mientras que la FDA emitió la aprobación acelerada) o una indicación más amplia", concluyó el estudio.

El estudio también encontró que la EMA tenía una tasa más alta de aprobaciones durante el primer ciclo que la FDA, y los investigadores "observaron una notable similitud en los problemas básicos de interpretación científica y de los datos que plantearon la FDA y la EMA durante las revisiones de las mismas solicitudes. Específicamente, la mayoría de las aprobaciones de segundo ciclo de la FDA (es decir, aprobaciones después del reenvío de las solicitudes) se basaron en la presentación por parte del patrocinador de los mismos datos adicionales que la EMA recibió durante su revisión inicial, ya sea desde el inicio o después de que se solicitaran y se parara el cronómetro".

Al discutir los resultados, los autores del estudio también notan las limitaciones del estudio, como usar solo dos años de datos. Pero en general, las dos agencias están comunicándose y trabajando juntas más estrechamente que en años anteriores.

"La alta tasa de convergencia en la autorización de nuevos medicamentos entre la EMA y la FDA es el resultado de una mayor inversión en el diálogo y la cooperación desde 2003, y ha fomentado la alineación entre la UE y los EE UU con respecto a las decisiones sobre autorizaciones de comercialización, mientras que ambas agencias evalúan las solicitudes de forma independiente", dijo Zaide Frias, jefe de la división de evaluación de medicamentos humanos de EMA.

Fuente: Kashoki M, Hanaizi Z, Yordanova S, Veselý R, Bouygués C, Llinares J, Kweder, S. L. (2019), A Comparison of EMA and FDA Decisions for New Drug Marketing Applications 2014–2016: Concordance, Discordance, and Why. *Clin. Pharmacol. Ther.* doi:10.1002/cpt.1565
<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1565>

FDA, EMA asesoran sobre monitoreo de los ensayos clínicos basado en el riesgo (*FDA, EMA advise on risk-based monitoring in clinical trials*)

Ana Mulero

Endpoints, 18 de julio de 2019

<https://endpts.com/fda-ema-advise-on-risk-based-monitoring-in-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Funcionarios estadounidenses y de la Unión Europea (UE) explicaron lo que sus respectivas agencias reguladoras quieren lograr con el monitoreo de los ensayos clínicos basado en riesgos (MBR) y cómo el MBR puede afectar los tiempos de revisión.

Bajo un acuerdo cooperativo con la FDA, el Centro de Políticas de Salud de Duke-Margolis organizó en Washington DC un taller abierto al público para debatir cómo se puede mejorar la

implementación del MBR en los ensayos clínicos. En este caso quisieron identificar cómo los reguladores pueden ayudar a superar algunas de las barreras existentes para lograr la adopción generalizada del MBR. Los participantes solicitaron aclaraciones sobre las diferencias de acercamiento al MBR entre las agencias reguladoras.

El director de la Oficina de Investigaciones Científicas (OSI) de la FDA, David Burrow, enfatizó que "la terminología es crítica". Habiendo reconocido que la FDA y la EMA "pueden diferir ligeramente en la terminología que utilizan al referirnos a la gestión de calidad basada en el riesgo", Burrow identificó los elementos que tienen en común en relación al MBR.

Según Burrow, los elementos incluyen un proceso que consta de tres partes para planificar y desarrollar sistemas de MBR para que los resultados finales se alineen con las expectativas de los equipos de revisión de la agencia. Comienza con lo que Burrow identifica como "un componente necesario para un MBR efectivo": una evaluación de riesgos, seguida de un "protocolo bien articulado, limpio, nítido y apropiado basado en esa evaluación de riesgos". Después, se puede construir el plan de un MBR, que para ser eficaz se tiene que basar en una evaluación apropiada de riesgos.

Burrow hizo hincapié en incluir un plan que especifique el objetivo de un sistema de MBR, ya que de lo contrario la FDA no lo consideraría como "un MBR verdadero". Ningún plan podría generar demoras en la solicitud, tras haber recibido cartas de respuesta completas o solicitudes de información adicional, entre otras acciones reguladoras a disposición de la agencia. Los retrasos cuestan tiempo y el tiempo es dinero, señaló Burrow, destacando un análisis realizado por OSI de 334 resúmenes de investigación clínica (RIC) durante un período de tres años. Un RIC aporta recomendaciones a la Oficina de Medicamentos Nuevos de la FDA.

El análisis subrayó el impacto en los tiempos de revisión al separar las recomendaciones de la OSI en tipos, siendo las recomendaciones pasivas las que concluyen que los datos son confiables para respaldar la solicitud presentada y las recomendaciones activas las que prolongan las revisiones. La OSI encontró que 62 de 334 CIS (19%) tenían al menos una recomendación activa, la mayoría impulsadas por inspecciones que no indicaban ninguna acción o que indicaban acciones voluntarias. Estos resultados, al contrario, indicaron que el MBR fue efectivo para la mayoría (81%).

Burrow explicó que un patrocinador que afirma haber usado un MBR puede no haber hecho lo que la FDA cree que es el MBR, y uno de los desafíos para la agencia es evaluar y rastrear los resultados de los MBR. Pero "cuando hemos visto cómo se implementa el verdadero MBR, hemos encontrado una gran correlación entre los problemas que se identificaron en el sistema de monitoreo basado en riesgo y los problemas observados en la revisión de la solicitud".

La administradora científica de la EMA, Camelia Mihaescu, también hizo hincapié en que un plan de MBR debería basarse en los datos de la evaluación de riesgos y ser específico para cada ensayo. Mihaescu se centró más en el emparejamiento de una evaluación de riesgo con un plan de mitigación. "Siempre debe

haber una conexión entre un plan de monitoreo y un plan de evaluación y mitigación de riesgos", dijo. "La adaptación al riesgo permite un cambio en el enfoque, pasa de consistir en corregir datos individuales a tratar de resolver la confiabilidad, que, por supuesto, es la base para la toma de decisiones regulatorias".

Mihaescu explicó además que la EMA considera que el MBR de los ensayos clínicos es una herramienta eficaz para abordar áreas de riesgo, ya sean de riesgo alto o bajo, al inicio y durante el proceso de desarrollo de medicamentos y, por lo tanto, permite que el patrocinador esté mejor posicionado cuando quiere presentar una solicitud y sacar un nuevo producto al mercado.

Según Burrow, las ligeras desviaciones en la forma en que la FDA y la EMA abordan el MBR no deberían disuadir la adopción del MBR porque los reguladores comparten el mismo interés que la industria: no cometer errores importantes. Tanto la FDA como la EMA ven el MBR, cuando se usa correctamente, y la calidad como dos caras de la misma moneda.

Estados Unidos y la UE implementan plenamente el acuerdo mutuo sobre las inspecciones de BPM (*US and EU fully implement mutual agreement on GMP inspections*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 12 de julio de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/us-and-eu-fully-implement-mutual-agreement-on-gmp>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) dijeron el viernes que ahora han implementado completamente un plan que permitirá a los reguladores de los estados miembros y a la FDA confiar mutuamente en las inspecciones de buenas prácticas de manufactura (BPM) en las instalaciones farmacéuticas.

Además de ayudar a reducir las redundancias en las inspecciones a la fabricación, la implementación del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (ARM) significa que, a partir del viernes, las compañías farmacéuticas pueden detener las pruebas que solían hacer al importar productos fabricados en EE UU.

La EMA y la Comisión Europea (CE) dijeron en una sesión de preguntas y respuestas que las personas calificadas en los estados miembros de la UE "serán relevadas de su responsabilidad de llevar a cabo los controles sobre medicamentos para humanos establecidos en el Artículo 51 párrafo 1 de la Directiva 2001/83 /CE siempre que se verifique que el producto se fabricó en EE UU y se han hecho controles en EE UU".

El anexo sectorial de BPM al ARM también analiza en más detalle las pruebas que se deben hacer de cada lote.

"Cada lote debe ir acompañado de un certificado para el lote (en línea con el esquema de certificación de la OMS sobre la calidad de los medicamentos), emitido por el fabricante que certifica que el producto cumple con los requisitos de la autorización de comercialización, y firmado por la persona responsable de la liberación del lote", dicen las preguntas y respuestas.

El trabajo de implementación del ARM también buscará expandir el alcance operativo del acuerdo para incluir medicamentos veterinarios, vacunas humanas y productos derivados de plasma humano, dijo la EMA. La FDA también dijo que existe la opción de que los reguladores en EE UU y la UE confíen en los informes de inspección de las instalaciones de fabricación ubicadas fuera de sus territorios.

La incorporación de Eslovaquia el viernes culmina un proceso de años en que la FDA ha confirmado las capacidades de los 28 estados miembros:

1 de noviembre de 2017: Austria, Croacia, Francia, Italia, Malta, España, Suecia y Reino Unido;

1 de marzo de 2018: República Checa, Grecia, Hungría y Rumanía;

1 de junio de 2018: Irlanda y Lituania;

14 de septiembre de 2018: Portugal;

16 de noviembre de 2018: Bélgica, Dinamarca, Finlandia y Letonia;

28 de noviembre de 2018: Estonia;

7 de febrero: Polonia y Eslovenia;

29 de abril: Bulgaria y Chipre;

10 de junio: Luxemburgo y los Países Bajos;

26 de junio: Alemania;

11 de julio: Eslovaquia.

En junio de 2017, la Comisión Europea (CE) descubrió que la FDA tiene la competencia, la capacidad y los procedimientos establecidos para llevar a cabo inspecciones de BPM a un nivel equivalente al de la UE.

"Nos alegramos de la implementación de este acuerdo, lo que significa que las autoridades de ambos lados del Atlántico ahora podrán confiar en los resultados de la inspección que haga cada uno. Este hito es un testimonio de la importancia de nuestra asociación estratégica con EE UU. Apoyará el mejor uso de nuestra capacidad de inspección, para que los pacientes puedan confiar en la calidad, seguridad y eficacia de todos los medicamentos, sin importar dónde se hayan fabricado", dijo el Director Ejecutivo de EMA, Guido Rasi.

La red de jefes de Agencia de Medicamentos y la EMA publican recomendaciones para mejorar la comunicación de los problemas de suministro

El Global, 11 jul 2019

<https://www.gacetamedica.com/newsletter/gaceta-medica/la-red-de-jefes-de-agencia-de-medicamentos-y-la-ema-publican-recomendaciones-para-mejorar-la-comunicacion-de-los-problemas-de-suministro-YJ2182098>

Los problemas de suministro de medicamentos se han convertido en un problema global

Los Jefes de Agencia de Medicamentos (Heads of Medicines Agencies HMA) y la EMA han publicado de manera conjunta unas guías para Titulares de Autorización de Comercialización de medicamentos con el objetivo de comunicar problemas de suministro en la UE y una guía de buenas prácticas para las autoridades competentes para informar sobre problemas de suministro.

Estas recomendaciones surgen del marco de colaboración entre HMA y EMA para mejorar la información al público y notificación de problemas de suministro por parte de los laboratorios farmacéuticos.

Los problemas de suministro de medicamentos se han convertido en un problema global cuya solución supone una prioridad máxima para las autoridades sanitarias de los países de la Unión Europea (UE).

Las causas de los problemas de suministro son múltiples y las soluciones son difíciles de implementar por esta multicausalidad, por su interrelación y por tratarse con frecuencia de problemas globales en los que se requiere una actuación coordinada a nivel internacional.

En este contexto, en 2016, se creó un grupo estratégico que reúne en un mismo foro a los Jefes de Agencia de Medicamentos y a la EMA. Asimismo, cabría destacar la participación de miembros de la Comisión Europea, directores de los grupos de coordinación de autorización de medicamentos por procedimiento de reconocimiento mutuo y descentralizado (CMDh y CMDv), miembros del grupo de inspectores (GMP/GDP Inspectors Working Group), del grupo de profesionales de comunicación (Working Group of

Communication Professionals, WGCP) y del grupo estratégico de vigilancia (European Surveillance Strategy Working Group, ESS WG).

Este grupo estratégico se creó para abordar de una forma más eficiente los problemas de disponibilidad y suministro en la UE así como desarrollar y coordinar acciones para facilitar la prevención, identificación, manejo y notificación de dichos problemas.

Desde su creación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) colabora de forma muy activa, tanto en el comité directivo como en los tres grupos de trabajo que lo componen.

Como resultado de esta colaboración, se han elaborado y publicado la Guía para Titulares de Autorización de Comercialización de medicamentos para comunicar problemas de suministro en la UE y la Guía de buenas prácticas para informar sobre problemas de suministro al público.

Estos dos documentos establecen los cimientos para mejorar y armonizar la comunicación e información sobre disponibilidad y problemas de suministro de medicamentos en la UE.

América Latina

Argentina. ANMAT advierte que no se puede convocar a ensayos clínicos de medicamentos a través de sitios de Internet

Mirada Profesional, 20 de mayo de 2019

<https://miradaprofesional.logueos.com/ampliarpagina?id=7711&a>

La entidad detectó algunas convocatorias prohibidas, por lo que emitió un comunicado advirtiendo sobre la situación. “Estos sitios pueden ser usados para reclutar personas en estudios no autorizados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)”, aseguran. Además, ponen a disposición de los pacientes un espacio de consulta para saber cuáles estudios son autorizados, y cuales cuentan con el aval de las autoridades. Recalcan el “consentimiento informado” que debe regir en la prueba de fármacos experimentales.

Luego de haber detectado que por medio de las redes sociales se convoca a personas a participar en estudios de farmacología clínica, la ANMAT advierte a la población que la invitación a participar en este tipo de pruebas no debe efectuarse a través de sitios de internet. Estos sitios pueden ser usados para reclutar personas en estudios no autorizados por la ANAMT, con lo cual el riesgo para el paciente es muy alto, al quedar fuera del resguardo de lo que un estudio debidamente autorizado implica. Por esa razón, el uso de redes sociales y páginas de internet con estos fines debe ser evitado, señalaron especialistas de la ANMAT.

Los estudios de farmacología clínica permiten conocer y poner a prueba un nuevo medicamento, de modo tal que demuestre su utilidad y seguridad antes de ser utilizado por los pacientes.

En este proceso de aprobación se verifica que el proyecto cumpla las normas nacionales e internacionales, tanto desde el punto de vista científico como ético. Se controla a los profesionales que llevan adelante el estudio, a los cuales se les exige que estén debidamente matriculados y capacitados para la tarea, además de exigir la habilitación de los centros donde se van a realizar los estudios.

Además, la ANMAT realiza regularmente inspecciones para verificar que los estudios se estén llevando a cabo de acuerdo a las normas vigentes. Ante cualquier duda o consulta, la población puede comunicarse telefónicamente en forma gratuita con el Programa ANMAT Responde al 0800-333-1234 de lunes a viernes de 8 a 20; sábados, domingos y feriados de 10 a 18, o bien enviar un correo electrónico a responde@anmat.gov.ar

Además de explicar que la invitación a participar de este tipo de estudios debe ser formulada por personal idóneo y dentro del marco de la relación de confianza entre el médico y el paciente, desde el organismo regulador se agregó que es el profesional de la salud, conocedor de la historia clínica y patología del paciente, quien se encuentra en condiciones de aclarar cualquier duda y asesorar al mismo en tiempo y forma, garantizando la confidencialidad que implica este acto médico.

Para la participación en todo estudio de farmacología clínica aprobado por la ANMAT, la norma exige que el paciente sea debidamente informado y la aceptación de la participación debe constar por escrito, mediante la firma de un documento denominado “Consentimiento Informado”.

Según los expertos, los sitios web no garantizan tener un responsable comprobadamente idóneo que conozca

profundamente la historia clínica y patología del paciente para asesorarlo, y tanto la información volcada en esas páginas de internet, como la que se proporciona al paciente, no surgen del trato personalizado con su médico. Por otro lado, remarcaron que es muy difícil para el paciente comprobar la autenticidad de la

información en los sitios web, que además son vulnerables y pueden ser fraguados o alterados.

Ver la regulación de la ANMAT en:

http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Ensayos_clin_x_Internet.pdf

Europa

Como lograr que los medicamentos que se comercializan contribuyan a mejorar el arsenal terapéutico existente

Salud y Fármacos, 20 de octubre de 2019

No hay evidencia de que más de la mitad de los medicamentos que se introducen en el mercado alemán aporten beneficios. Wiessler et al [1] dicen que esta es una consecuencia del modelo internacional de desarrollo de medicamentos, que debe ser reformado. A continuación, resumimos los puntos más importantes de este artículo.

La mayoría de las agencias reguladoras de alrededor del mundo tratan de acelerar la comercialización de los medicamentos nuevos. Lo hacen porque operan bajo la premisa de que los medicamentos nuevos son mejores a los existentes, y por tanto cuanto antes estén disponibles mayor será el beneficio para los pacientes.

Sin embargo, los estudios que analizan los permisos de comercialización otorgados desde 1970 contradicen esta premisa y establecen que solo el 15% aportan ventajas sobre los tratamientos existentes, y que esa proporción no ha mejorado con el tiempo.

La ley alemana exige que la agencia nacional de tecnología (IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care) evalúe el beneficio que aporta el nuevo tratamiento en comparación con el tratamiento estándar. Entre 2011 y 2017, IQWiG evaluó 216 medicamentos – 152 eran entidades moleculares nuevas y 64 nuevas indicaciones. Casi todos estos productos fueron aprobados a través del sistema centralizado de EMA.

De los 216 medicamentos, se consideró que 25% (n=54) aportaban beneficios considerables; 35 (16%) aportaban un pequeño beneficio o no era cuantificable; 2 (1%) aportaban menos beneficios que el tratamiento estándar, y para 125 (58%) productos no se pudo probar que aportaran beneficios en términos de mortalidad, morbilidad o calidad de vida relacionada con la salud (no había estudios comparando 64 de estos medicamentos nuevos con el estándar, 42 utilizaron un comparador inadecuado y 19 utilizaron el comparador adecuado, pero no se logró determinar si eran mejores o peores que el tratamiento estándar).

Entre los productos que aportaban algún beneficio (n=89), 37 (42%) solo beneficiaban a una subpoblación, y no a todas las personas para las que habían sido aprobados. Estas proporciones varían mucho por especialidad, por ejemplo, en psiquiatría/neurología solo el 6% de los medicamentos aportaron beneficios y en diabetes el 17%.

Algunos defienden la aprobación de medicamentos en base a información incompleta para que los pacientes puedan acceder antes a los medicamentos innovadores, y abogan por seguir estudiando los medicamentos durante el periodo de pos-comercialización. Sin embargo, esto no suele cumplirse. Una evaluación de los medicamentos oncológicos aprobados por EMA entre 2009 y 2013 demostró que la mayoría se habían aprobado sin evidencia de que aportaran beneficios reales a los pacientes (en términos de supervivencia y calidad de vida) y varios años después la situación era parecida. Igualmente, la FDA aprobó 100 productos con poca evidencia y solo para el 10% se aportaron datos confirmando que eran más eficaces que el tratamiento estándar.

Solo la mitad de los estudios de pos-comercialización se concluyen durante el tiempo estipulado, y los reguladores no hacen mucho por exigir el cumplimiento de estos compromisos.

Otro aspecto para tener en cuenta es que muchos de los medicamentos que han demostrado tener éxito utilizan el mismo mecanismo de acción, son ‘yo también’ (en inglés me-toos). Por ejemplo, 12 de los 48 productos oncológicos que fueron evaluados por IQWiG y se consideró que aportaban beneficios eran inhibidores PD-1 y PD-L1; y todos los productos para tratar la hepatitis C que aportaron beneficios utilizaban el mismo mecanismo de acción. Lo mismo sucede con los productos que están actualmente en fase de desarrollo. Además, muchos de los productos oncológicos son terapias basadas en el genoma, es decir que no benefician a todos los pacientes con el mismo tipo de cáncer. Todo esto lleva a los autores a concluir que los niveles de innovación son incluso inferiores a los presentados en los párrafos anteriores.

Estos descubrimientos cuestionan la eficiencia del modelo de desarrollo y llevan a los autores a cuestionar si este modelo además impide la innovación, ya que se invierten muchos recursos y se reclutan muchos pacientes para participar en ensayos clínicos que en el mejor de los casos añaden poco valor terapéutico (‘yo también’) y no quedan recursos ni pacientes para investigar productos verdaderamente innovadores. Otros investigadores han dicho que esta tendencia a sacar productos “yo también” es el impedimento principal para la verdadera innovación.

Esta falta de información sobre la efectividad real de los medicamentos nuevos impide que los sistemas de salud funcionen de forma eficiente, compromete la calidad de la atención e impide que médicos y pacientes puedan tomar decisiones informadas.

El nuevo modelo. Los autores dicen que los reguladores deberían ser mucho menos tolerantes y no caer en la tentación de

aprobar rápidamente los nuevos productos. Deberían exigir evidencia de calidad, procedente de ensayos clínicos aleatorizados largos, con una muestra lo suficientemente grande para poder probar seguridad y eficacia. Además, se deberían hacer ensayos clínicos con un comparador activo, si no como condición para autorizar la comercialización del producto, sí para conocer mejor como funciona y utilizar esa información durante la evaluación de la nueva tecnología y en la práctica clínica. Las decisiones sobre precios y reembolso no deberían premiar los productos que aportan pocos beneficios a los pacientes o que no utilizan medidas de impacto con importancia clínica que sean de interés para los pacientes. Las asociaciones de médicos oncólogos de EE UU y Europa ya han elaborado una lista de indicadores para evaluar el impacto de los productos oncológicos, y lo mismo podría hacerse para otras especialidades.

Más a largo plazo, los reguladores deberían ser más proactivos. Deben elaborar y compartir las prioridades de investigación y desarrollo que requiere el sistema de salud y exigir que se satisfagan esas necesidades; en lugar de responder a los intereses de la industria. Sería algo parecido a lo que se ha hecho con el programa para el desarrollo de antibióticos nuevos, donde la OMS ha establecido prioridades, revisado los planes de desarrollo de antibióticos existentes, establecido prioridades de investigación y diseñado e implementado ensayos clínicos en colaboración con otras entidades, con y sin ánimo de lucro. El plan de desarrollo de productos para enfermedades olvidadas es otra iniciativa que responde a las necesidades de tratamientos nuevos. También hay otros modelos, por ejemplo, una iniciativa belga-holandesa sugiere alianzas público-privadas para desarrollar productos que respondan a necesidades y el desarrollo de medicamentos por entidades sin ánimo de lucro; y otros hablan de pagar por las patentes y el desarrollo público de medicamentos.

Otra opción para mejorar la eficiencia, calidad y relevancia del desarrollo de medicamentos es utilizar un modelo abierto (open source). Las ventajas de tener acceso a toda la información sobre un área terapéutica se han visto recientemente con la iniciativa para tratar el Alzheimer, que se ha limitado a los reguladores, pero podría ampliarse a otros grupos

Conclusión. El modelo actual de investigación y desarrollo no responde a las necesidades de la población. Los países europeos, con la Unión Europea, deberían definir los objetivos de salud pública y revisar el marco legal y regulatorio, que debería incluir nuevos modelos de investigación y desarrollo que respondan a las necesidades de los pacientes.

1. Wieseler, McGauran M, Kaiser T. *BMJ*2019;366:l4340 doi 10.1136/bmj.l4340

La EMA ofrece comentarios a la guía preliminar de la FDA sobre biosimilares (*EMA offers edits on FDA draft guidance on biosimilars*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 29 August 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/8/ema-offers-edits-on-fda-draft-guidance-on-biosimilars>

Traducido por Salud y Fármacos

Aunque los reguladores rara vez ofrecen comentarios públicos a las guías de otro regulador, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a fines del mes pasado ofreció comentarios y modificaciones, línea por línea, a un borrador de guía recientemente publicado por la FDA sobre evaluaciones analíticas comparativas de los biosimilares.

Reconociendo la estrecha colaboración entre la EMA y la FDA en los aspectos estadísticos de las evaluaciones analíticas comparativas, los comentarios de la EMA incluyen algunas preguntas que conviene aclarar, recomendaciones que se podrían omitir y áreas comunes. La EMA se compromete a apoyar las secciones de la guía relacionadas con la preparación de un "plan (prospectivo) de evaluación analítica comparativa" y "responsabilizarse por los lotes que se utilicen para la comparación".

Pero los Grupos de Trabajo de Bioestadística, Biosimilares y Biológicos de la EMA también afirman áreas donde la FDA puede diferir de la EMA.

“Al orientar sobre la evaluación analítica comparativa, la FDA se centra en los problemas del desarrollo de los biosimilares, mientras que la EMA, al revisar su documento de reflexión, quiere mantener un enfoque más amplio, por ejemplo, incluyendo aspectos relacionados con comparaciones previas y posteriores al cambio. Esta diferencia en el alcance es relevante para apoyar el desarrollo de la guía, especialmente en relación con las diferencias en la complejidad y el rigor requerido para demostrar similitud en los atributos de calidad en los diferentes entornos regulatorios”, dijo la EMA.

El borrador de guía de 28 páginas es una actualización de una guía de 2015 sobre consideraciones de calidad para demostrar la biosimilaridad, y reemplaza a un borrador de guía de 2017 sobre enfoques estadísticos para evaluar la biosimilaridad que se retiró el año pasado tras ser cuestionado por la industria.

Otros comentaristas del borrador incluyeron Novartis, Pfizer, Genentech de Roche y Celltrion.

Florian Bieber y Jessica Rizzo de Novartis se opusieron al requisito, incluido en el borrador, que impide que las empresas puedan agrupar datos entre productos con y sin licencia en EE UU.

“El borrador de la guía establece que, desde el punto de vista científico, no es aceptable agrupar datos obtenidos de productos con y sin licencia de EE UU para determinar los criterios de aceptación, o al hacer la evaluación analítica comparativa. Proponemos a la Agencia que elimine la frase "desde el punto de vista científico", ya que creemos que este requisito representa una política reguladora y no es un asunto científico. Cuando los productos con y sin licencia en EE UU siguen el mismo proceso de manufactura y utilizan la misma estrategia de control, proveen un set de datos que en términos de atributos de calidad pertenecen a la misma población. Por lo tanto, creemos que se debe permitir la combinación de los datos cuando sea posible proporcionar evidencia de que el fabricante del producto de referencia está utilizando el mismo proceso de fabricación para el

producto de referencia en EE UU y para el producto de comparación no estadounidense", escribieron.

De igual manera, Laura McKinley, de Pfizer, criticó la postura de la FDA y dijo que tal conjunto de datos "debería ser aceptable si se ha establecido un puente".

Bieber y Rizzo de Novartis también tuvieron problemas con la distribución de los atributos de calidad, señalando que una línea del borrador dice "hay un riesgo muy real de que se exija que los fabricantes de biosimilares cumplan con requisitos más estrictos que los que se aplican a sus respectivos productos de referencia. Dependiendo del grado en que la Agencia aplique este posible requisito, esto puede, en el peor de los casos, generar un sesgo involuntario en la competencia de mercado entre compañías, y en última instancia limitar el acceso de los pacientes a medicamentos biológicos".

Genentech / Roche también criticó el uso por parte de la FDA del método de rangos de calidad para el análisis de datos. "Dado que el método de rangos de calidad fomenta tamaños de muestra más pequeños y no es un ejemplo de una política reguladora científicamente rigurosa, Genentech / Roche recomienda que la FDA retire su respaldo al método de rangos de calidad", dijo la compañía.

Celltrion, mientras tanto, señaló que bajo la sección 351 (k) (2) (A) (i) (IV) de la Ley del Servicio a la Salud Pública, un solicitante "debe demostrar que la" potencia" del producto biosimilar propuesto o producto intercambiable propuesto es la misma que la del producto de referencia". Pero el nuevo borrador, señala Celltrion, "no dice nada sobre 'potencia' y sobre las afirmaciones de la etiqueta, y [Celltrion] recomienda que la FDA aclare su posición, o de lo contrario incluya referencias a otras guías aplicables".

La EMA recomienda nuevas medidas para evitar errores en la dosificación con metotrexato

Consalud.es, 16 de julio de 2019

https://www.consalud.es/industria/farmaceutica/la-ema-recomienda-nuevas-medidas-para-evitar-errores-en-la-dosificacion-con-metotrexato_66409_102.html

El comité de seguridad de Agencia Europea de Medicamentos (PRAC) ha recomendado nuevas medidas para evitar los errores de dosificación que han llevado a que algunos pacientes tomen incorrectamente medicamentos que contienen metotrexato diariamente en lugar de semanalmente.

Las nuevas medidas incluyen restringir quién puede prescribir estos medicamentos, hacer más prominentes las advertencias en el empaque y proporcionar materiales educativos para pacientes y profesionales de la salud. Además, para ayudar a los pacientes a seguir la dosis una vez a la semana, las tabletas de metotrexato para uso semanal se proporcionarán en envases tipo blister y no en botellas (o tubos).

El metotrexato se usa para tratar enfermedades inflamatorias y cánceres. Cuando se usa para enfermedades inflamatorias, como la artritis y la psoriasis, se toma una vez a la semana, pero para algunos tipos de cáncer, se necesita una dosis mucho mayor y el

medicamento se toma con más frecuencia. Los errores en la prescripción o la administración de metotrexato, así como los malentendidos del programa de dosificación, han llevado a que para las enfermedades inflamatorias los pacientes consuman el medicamento diariamente en lugar de semanalmente, con graves consecuencias, incluyendo la muerte.

El riesgo de errores de dosificación con medicamentos que contienen metotrexato es bien conocido. Sin embargo, a pesar de varias medidas ya implementadas, estos errores continúan informándose.

El PRAC examinó la evidencia disponible y recomendó medidas adicionales para reducir los errores de dosificación para que los beneficios de los medicamentos que contienen metotrexato continúen superando sus riesgos. Las medidas se acordaron previa consulta con pacientes y profesionales sanitarios.

Las recomendaciones del PRAC se enviarán ahora al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que adoptará una opinión.

Los profesionales de la salud serán informados por escrito de los cambios anteriores. Los pacientes que tengan alguna inquietud sobre su medicamento mientras tanto deben consultarlos con su médico o farmacéutico.

Nota: según indica Michael Mezher en 'EMA warns of dosing errors with methotrexate drugs,' *Regulatory Focus*, 15 de Julio de 2019 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/ema-warns-of-dosing-errors-with-methotrexate-drugs>, un informe reciente de seguridad identificó 440 efectos adversos atribuibles a problemas de dosificación del metotrexato de un solo fabricante.

Según estudio de la EMA, los registros de pacientes pueden ser valiosos en las decisiones regulatorias (*Patient Registries may prove valuable in regulatory decisions, EMA study finds*)

Zachary Brennan

Endpoints, 18 de julio de 2019

<https://endpts.com/patient-registries-may-prove-valuable-in-regulatory-decisions-ema-study-finds/>

Traducido por Salud y Fármacos

Aunque los registros de pacientes pueden ser heterogéneos en cuanto a su calidad y diseño, un nuevo estudio de Seguridad de Medicamentos escrito en coautoría con un funcionario de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) explica cómo los registros de pacientes podrían aportar datos valiosos para decisiones regulatorias.

Los autores explican cómo se pueden usar dichos registros cuando los ensayos aleatorios controlados no son factibles, como en el caso de algunas enfermedades raras, o para cumplir con los compromisos pos-comercialización.

"Para los productos que han recibido un permiso de comercialización condicional, el análisis de los registros puede proporcionar los datos pos-comercialización que se requieren para cumplir con las obligaciones específicas impuestas por el regulador para confirmar la seguridad y/o efectividad, como en el

caso de los productos de células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) recientemente autorizados, tiagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel”, dice el estudio.

Los ocho autores, de la EMA, la Universidad Queens Mary de Londres, la Universidad de Groningen en los Países Bajos y la Junta Holandesa de Evaluación de Medicamentos, también explican cómo los registros están actualmente infrutilizados.

Entre 2005 y 2013 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA recomendó que se aprobaran 335 productos, y se solicitó que 31 registros cumplieran una condición que se había especificado en su permiso de comercialización, pero para diciembre de 2017, solo diez lo habían hecho.

Para entender qué factores facilitan el uso del registro, los autores sintetizaron las observaciones y recomendaciones publicadas en cinco informes derivados de consultas que múltiples partes interesadas habían elevado a la EMA y de cuatro talleres sobre enfermedades específicas realizados como parte de la Iniciativa de Registros de Pacientes de la EMA.

El estudio explica cómo la ausencia de 10 factores diferentes o el hecho de que estuvieran incompletos "impidió en gran medida el uso del registro".

Dichos factores incluyen el uso de conjuntos de datos básicos comunes, terminologías comunes para la codificación de datos, acceso y uso compartido de datos y capacidad para vincular datos, entre otros.

“Desde la perspectiva reguladora, el principal requisito de los registros de pacientes es que permitan realizar estudios de alta calidad que evalúen la seguridad y efectividad de los medicamentos. En 2019, reconociendo los beneficios y los desafíos inherentes al uso de datos observacionales para las evaluaciones de medicamentos, EMA publicará consejos metodológicos y operativos sobre el manejo de datos de registro en estudios pos-comercialización, teniendo en cuenta las respuestas a su consulta abierta sobre un documento preliminar de discusión" agrega el estudio.

Puede ver el documento completo en inglés en <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-019-00848-9>

Defensor del Pueblo de la UE concluye una investigación sobre las interacciones de la EMA con los productores de medicamentos (*EU ombudsman concludes inquiry on EMA interactions with medicine developers*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 19 de julio de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/eu-ombudsman-concludes-inquiry-on-ema-interactions>

Traducido por Salud y Fármacos

El Defensor del Pueblo de la UE dijo esta semana que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no debería permitir que los mismos expertos ofrezcan asesoramiento científico a los productores de medicamentos antes de presentar una solicitud y luego evalúen el mismo medicamento, alegando que dicha

superposición puede afectar la imparcialidad o generar la percepción de sesgo.

En respuesta a los comentarios, tras una investigación de dos años sobre las interacciones de la EMA con los productores de medicamentos, la agencia dijo el viernes: “Las interacciones tempranas con los productores de medicamentos y la provisión de asesoramiento científico son procesos bien establecidos que han demostrado agregar valor a la regulación de medicamentos, y contribuyen positivamente a la salud pública, pues ayudan a comercializar medicamentos nuevos, seguros y efectivos para los pacientes. Al mismo tiempo, la EMA reconoce la importancia de garantizar su independencia de la evaluación del medicamento, que se realiza en una etapa posterior”.

La EMA también explicó cómo, para algunas enfermedades o afecciones, el grupo de expertos disponibles es pequeño.

“La EMA dijo que confía en que el sistema actual garantice la imparcialidad. El hecho de que puedan ser los mismos quienes participan en el asesoramiento a los productores de medicamentos (los coordinadores) y los que participan (los relatores) en la evaluación posterior de una solicitud de permiso de comercialización para el mismo medicamento está justificado porque, en ciertas áreas de la ciencia y medicina, los expertos calificados pueden ser escasos”, escribió en la decisión sobre la investigación.

El defensor del pueblo respondió: "Cuando la EMA encuentre que no tiene más remedio que designar a un relator que fue el coordinador del mismo medicamento, debe documentar las razones para hacerlo y hacer pública esta información".

El defensor del pueblo también pareció sugerir que un experto que ayude a diseñar un ensayo sería parcial si tuviera que decidir si dicho ensayo es adecuado y cumple con su objetivo de evaluar el medicamento.

“Un coordinador que brinda asesoramiento científico a un productor de medicamentos sobre cómo diseñar y llevar a cabo un ensayo clínico, y que luego actúa como relator para las solicitudes de comercialización del mismo medicamento, puede cambiar sus puntos de vista sobre si el ensayo fue adecuado para su propósito. Esto puede suceder cuando ha mejorado el conocimiento en el área terapéutica, o simplemente cuando el relator considera, a posteriori, que el consejo que él o ella había brindado anteriormente no era óptimo. Sin embargo, es natural que una persona que ha dado consejos específicos sea reacia a cambiar de opinión posteriormente. Ciertamente, podría haber una percepción pública de que este es el caso”, agregó el defensor del pueblo.

Mientras tanto, la EMA dijo al defensor del pueblo que el contenido del asesoramiento científico se considera confidencial y no debe hacerse público antes de presentar la solicitud o durante la evaluación de una solicitud de comercialización.

El regulador también dijo que ha comenzado una iniciativa para proporcionar más información sobre el asesoramiento científico en el informe público de evaluación que respalda el permiso de comercialización.

Decisión en la investigación estratégica OI / 7/2017 / KR sobre cómo la Agencia Europea de Medicamentos se relaciona con los productores de medicamentos en el período previo a la solicitud de permisos de comercialización de nuevos medicamentos en la UE Ver en

<https://www.ombudsman.europa.eu/en/decision/en/116683>

La EMA notifica que ha recibido la decisión del Ombudsman de Europa sobre las actividades pre-entrega de la solicitud del permiso de comercialización: ver en

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-takes-note-european-ombudsmans-decision-pre-submission-activities>

Zolgensma de Novartis se une a la creciente lista de medicamentos que pierden el estatus de evaluación acelerada en la UE (*Novartis' Zolgensma joins growing list of medicines to lose accelerated assessment status in EU*)

Zachary Brennan

Endpoints, 30 de julio de 2019

<https://endpts.com/novartis-zolgensma-joins-growing-list-of-medicines-to-lose-accelerated-assessment-status-in-eu/>

Traducido por Salud y Fármacos

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA anunció recientemente su decisión de sacar la terapia génica para la atrofia muscular espinal de Novartis, onasemnogene abeparvovec, de su programa de evaluación acelerada.

El CHMP no anunció las razones que llevaron a tomar esa decisión, que significa que el tratamiento aprobado en EE UU como Zolgensma y comercializado a un precio superior a los US\$2 millones será revisado en la UE en 210 días en lugar de los 150 días que lleva hacer una revisión acelerada. Novartis confirmó que su terapia génica está ahora bajo el régimen de aprobación estándar.

Un portavoz de Novartis explicó a Focus: "Esto otorgará a la agencia el tiempo necesario para revisar la gran cantidad de datos que le estamos proporcionando para responder a sus preguntas". Un portavoz de AveXis (Novartis adquirió AveXis) también dijo a Focus que están trabajando estrechamente con los reguladores europeos y anticipa "una posible aprobación en el cuarto trimestre de 2019".

Y aunque es raro que el CHMP tome tal decisión (en los últimos años, solo otros seis medicamentos han perdido su estatus de evaluación acelerada después de que se les hubiera otorgado), muchos de esos cambios se han producido en los últimos dos meses.

Este mes, cinco medicamentos, incluyendo cuatro medicamentos oncológicos, fueron retirados de la vía de evaluación acelerada.

Además de Zolgensma, se vieron afectados el tratamiento para el mieloma múltiple de Karyopharm, selinexor, cuya aprobación en EE UU fue polémica porque el comité asesor había dado una opinión negativa; el tratamiento para una enfermedad de la sangre de Stemline Therapeutics, tagraxofusp, que EE UU aprobó como Elzonris en diciembre pasado; y el medicamento

para la leucemia mieloide aguda quizartinib de Daiichi Sankyo, que fue rechazado por la FDA en junio.

El CHMP ya no está revisando el cefiderocol antibacteriano de Shionogi bajo el programa de aprobación acelerada, dijo el comité el 9 de julio.

Pero la decisión del CHMP de sacar un tratamiento de la vía de evaluación acelerada no siempre es algo negativo. Por ejemplo, el Vitrakvi (larotrectinib) de Bayer, que fue retirado del programa de evaluación acelerada en junio, y obtuvo una recomendación de aprobación condicional en julio.

Los otros dos tratamientos que perdieron sus revisiones aceleradas fueron el tratamiento contra el VIH de TaiMed Biologics, ibalizumab, que fue aprobado por la FDA en marzo de 2018 como Trogarzo, y perdió su estado de evaluación acelerada en la UE en junio; y el medicamento para la diabetes neonatal de AMMTeK, Amglicia (glibenclamida), que a solicitud del solicitante el día 90 se transfirió a la revisión estándar y luego el CHMP recomendó autorizar su comercialización en febrero de 2018.

En cuanto a las razones por las que el CHMP podría decidir que ya no es apropiado realizar una evaluación acelerada, una guía de la EMA de 2016 apunta a varios escenarios.

"Ejemplos de tales situaciones incluyen: cuando se han identificado objeciones importantes que no pueden manejarse en un calendario acelerado, cuando el solicitante pide que se interrumpa el cronograma durante más tiempo (por ejemplo, para prepararse para dar una explicación oral), o cuando durante la evaluación se pone en evidencia la necesidad de hacer una inspección de buenas prácticas de manufactura o buenas prácticas clínicas", dice la guía. "Al igual, en caso de constatarse una tendencia negativa después de la explicación oral, el CHMP puede decidir continuar la evaluación según los plazos de evaluación estándar. El nuevo cronograma se comunicará al solicitante y los motivos de la transferencia al calendario estándar se resumirán en el informe de evaluación del CHMP".

La presentación de un funcionario de la EMA de 2017 muestra una lista de más de una docena de otros medicamentos que entre 2013 y 2017 obtuvieron evaluaciones aceleradas, pero luego volvieron a los plazos estándar.

La EMA publica dos guías relacionadas con la escasez de medicamentos (*EMA issues two guidances on drug shortages*)

Michael Mezher

Regulatory Focus, 5 de julio de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/ema-issues-two-guidances-on-drug-shortages>

Traducido por Salud y Fármacos

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y los jefes de las Agencias Reguladoras de Medicamentos (ARM) publicaron el viernes dos documentos de que brindan instrucciones a los fabricantes de medicamentos para detectar la escasez y notificarla a los reguladores, así como para que los reguladores comuniquen al público la escasez de medicamentos.

Un grupo de trabajo de la Unión Europea, reunido para abordar problemas relacionados con el suministro de medicamentos, elaboraron las guías, que forman parte de un esfuerzo para prevenir, identificar y gestionar mejor la escasez de medicamentos.

"La escasez y los problemas de disponibilidad son complejos y no tienen soluciones rápidas. Las autoridades reguladoras de medicamentos son solo uno de los muchos actores involucrados en los problemas de disponibilidad, sin embargo, juegan un papel importante en la prevención y en su manejo", escribe EMA.

La primera guía se propone definir la escasez de medicamentos y explicar qué problemas relacionados con el suministro de medicamentos se deben informar. La guía también detalla quién es responsable de monitorear y reportar la escasez, cuándo hay que notificar a los reguladores y la información que debe incluirse en esas notificaciones.

Según la guía, "se produce una escasez de un medicamento para uso humano o veterinario cuando la oferta no satisface la demanda a nivel nacional".

"Las cuestiones logísticas que resultan de la interrupción del suministro de un medicamento a nivel regional, por ejemplo, dificultades de entrega, redistribución nacional de existencias, son un problema a corto plazo y localizado y no deben tenerse en cuenta", indica la guía.

La guía también enfatiza que las notificaciones de escasez de todos los productos deben enviarse a las autoridades competentes afectadas. Las notificaciones sobre productos autorizados centralmente deben enviarse a EMA, así como a los reguladores nacionales en los países donde se produce o se anticipa la escasez.

Al enviar una notificación, la guía especifica que la información debe ser "tan precisa y actualizada como sea posible, a la vez que completa y concisa".

La guía incluye una plantilla que se propone para que la utilicen los fabricantes de medicamentos cuando no haya una plantilla para informar a nivel nacional.

En la guía para comunicar la escasez de medicamentos al público, EMA y las ARM dicen que "las prácticas de comunicación varían entre los estados miembros y hay que revisar y consolidar las prácticas existentes en un solo documento".

El objetivo de la guía, según EMA y las ARM, es mejorar las prácticas de comunicación actuales, alinear los criterios para publicar notificaciones de escasez en toda la UE y aumentar la visibilidad y accesibilidad de la información sobre la escasez de medicamentos.

Reino Unido. **Implementación de la directiva de medicamentos falsificados: características de seguridad** (*Implementing the falsified medicines directive: Safety features*) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA, 11 de julio de 2019

<https://www.gov.uk/guidance/implementing-the-falsified-medicines-directive-safety-features#history>

Traducido por Salud y Fármacos

Cómo prepararse para la implementación y el cumplimiento de la regulación sobre características de seguridad

Introducción

Esta página es un centro de información para todas las partes afectadas por la implementación de las características de seguridad de la directiva sobre los medicamentos falsificados. Incluye información producida por el gobierno del Reino Unido y por los interesados; los afectados por el nuevo Reglamento pueden acceder a los consejos más actualizados para prepararse para la implementación y la adherencia al Reglamento de características de seguridad. Además de la guía para todos, las partes interesadas pueden acceder a la guía específica para cada sector. Está dividida en partes para los diferentes grupos de interés y usted debe revisar los enlaces a información adicional que se incluye en la (s) categoría (s) del grupo con el/los que usted o su organización se identifican.

Cómo funciona la Directiva sobre Medicamentos Falsificados

La Directiva de Medicamentos Falsificados de la UE (2011/62 / UE) (FMD) fue adoptada en 2011 e introdujo nuevas medidas armonizadas para garantizar que los medicamentos en la Unión Europea (UE) sean seguros, y el comercio de medicamentos esté debidamente controlado.

La parte final de la Directiva, la Regulación Delegada (EU) 2016/161 de "características de seguridad" entra en vigor el 9 de febrero de 2019.

La Comisión Europea ha producido un video para explicar las características de seguridad.

Estas características de seguridad son:

- un identificador único (un código de matriz de datos 2D e información legible por humanos) que se colocará en los productos médicos y se podrá escanear en puntos fijos a lo largo de la cadena de suministro;
- características evidentes de manipulación (dispositivos anti-manipulación) en el paquete.

El identificador único incluye:

- un código de producto que permita identificar al menos el nombre del medicamento, el nombre común, la forma farmacéutica, la concentración, el tamaño del paquete y el tipo de paquete;
- un número de serie que es una secuencia numérica o alfanumérica con un máximo de 20 caracteres generados aleatoriamente
- un número de lote;
- una fecha de caducidad, y si el estado miembro al que se suministra el medicamento lo requiere, el identificador único también deberá incluir el número de reembolso nacional (tenga en cuenta que esto no es aplicable en Reino Unido). El identificador único debe imprimirse en el paquete, en un código de matriz de datos 2D y debe imprimirse de manera que el ojo humano pueda leer la información.

El Reglamento Delegado no especifica qué tipo de evidencia de manipulación debe utilizarse.

El titular del permiso de comercialización (en inglés Marketing Authorisation Holder MAHs) elegirá las características de evidencia de manipulación que se utilice. Hay un estándar europeo que brinda orientación sobre los tipos de características de evidencia de manipulación que los TPC podrían considerar. Se titula "Funciones de verificación de manipulación para el envasado de medicamentos EN 16679: 2014" (*'Tamper verification features for medicinal product packaging EN 16679:2014'*)

Los titulares de los permisos de comercialización deberán colocar las características de seguridad en el envase de los medicamentos incluidos en el ámbito del Reglamento Delegado a más tardar el 9 de febrero de 2019.

Los fabricantes colocarán las características de seguridad en el empaque de los medicamentos de venta con receta y subirán los datos al repositorio europeo antes de comercializar el producto.

El código de barras 2D deberá escanearse en varios puntos de la cadena de suministro para verificar que es un medicamento "auténtico".

Al suministrarlo al paciente, el identificador único debe ser "dado de baja" a través de un escaneo en el sistema de medicamentos falsificados, para evitar cualquier duplicación de un identificador legítimo para su uso en un medicamento falsificado. Esto se verificará con los datos del repositorio nacional, que en el Reino Unido está a cargo de SecurMed UK.

A medida que estén disponibles, MHRA y el Departamento de Salud y Atención Social continuarán publicando más guías para informar a todos los interesados que participan en la cadena de suministro. Para sugerir cualquier orientación no gubernamental para su inclusión en esta página, envíe un correo electrónico a FMD.safetyfeatures@mhra.gov.uk.

Nota: en el enlace que aparece en el encabezado hay vínculos a las diferentes guías y ayudas que han elaborado diversas agencias reguladoras europeas.

EE UU y Canadá

Health Canada actualiza su hoja informativa sobre biosimilares (*Health Canada updates its biosimilar fact sheet*)

Allison Inserro

Center for Biosimilars, 3 de septiembre de 2019

<https://www.centerforbiosimilars.com/news/health-canada-updates-its-biosimilar-fact-sheet>

Traducido por Salud y Fármacos

Health Canada actualizó recientemente su hoja informativa sobre biosimilares, e incluyó información nueva o clarificó temas clave, incluyendo la intercambiabilidad y el cambio de medicamentos.

La hoja informativa incorpora una decisión que el regulador canadiense tomó a principios de este año, cuando actualizó las convenciones de nomenclatura para biosimilares, y decidió que todos los productos biológicos, incluyendo los biosimilares, se identificarán por sus nombres de marca y por la denominación común internacional (DCI) sin añadir un sufijo específico en cada producto. El regulador dice que tanto el nombre de marca como la DCI de cualquier producto biológico deben usarse en todo momento para que los productos que comparten la misma DCI puedan diferenciarse por sus marcas. Health Canada dice que los biosimilares se distinguen por sus nombres de marca únicos y otros identificadores específicos del producto, como el número de identificación del medicamento (NIM).

La identificación de biosimilares y productos biológicos es particularmente importante para la prescripción, dispensación y para los informes de reacciones adversas a medicamentos, dice Health Canada, y agrega que a medida que más biosimilares ingresan al mercado, hay más productos con la misma DCI.

Con respecto a la intercambiabilidad, Health Canada señala que el término generalmente se refiere a la capacidad de cambiar a un paciente de un medicamento a otro equivalente, generalmente en la farmacia, sin la intervención del prescriptor. En Canadá, la

autoridad para declarar que dos productos son intercambiables recae en cada provincia y territorio, ya que cuentan con sus propias normas y reglamentos, dice el regulador, y no es equivalente a la autorización de un biosimilar.

Para los biosimilares, Health Canada considera que intercambiar productos autorizados se refiere a pasar de utilizar rutinariamente un producto específico a utilizar rutinariamente otro producto específico. Los pacientes y los proveedores "pueden confiar en que los biosimilares son efectivos y seguros para cada una de sus indicaciones autorizadas", se lee en la hoja informativa. "Tras intercambiar el uso rutinario de un biosimilar y su medicamento biológico de referencia (o viceversa) no se esperan diferencias en la eficacia y la seguridad, siempre que la indicación esté autorizada".

En otra parte de la hoja informativa, Health Canada destaca que no han observado señales inesperadas de seguridad tras la comercialización de biosimilares, y que los perfiles de eficacia y seguridad de los biosimilares aprobados son consistentes con los de sus productos originales. Los biosimilares se han utilizado durante más de 10 años en la Unión Europea, y no se han identificado problemas de seguridad inesperados, dice Health Canada.

Health Canada dice que monitorea la seguridad del biosimilar como lo hace con todos los otros medicamentos, mediante la vigilancia del mercado, el monitoreo de los informes de reacciones adversas, la investigación de quejas e informes de problemas, y tomando medidas según sea necesario. Dijo que las responsabilidades del fabricante incluyen:

- Crear un sistema de monitoreo para informar los efectos secundarios.
- Reevaluar periódicamente los beneficios de los medicamentos versus los riesgos.
- Informar cualquier información nueva sobre efectos secundarios graves a Health Canada

- Notificar a Health Canada sobre cualquier estudio con nueva información de seguridad.
- Solicitar autorización para cualquier cambio importante en el proceso de fabricación, régimen de dosificación o en los usos recomendados del medicamento.

Health Canada solicita que los fabricantes presenten y mantengan un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) para todos los productos biológicos, incluyendo los biosimilares. Los PGR definen las actividades del fabricante para monitorear y detectar posibles señales de seguridad en el periodo de post comercialización. El PGR de un biosimilar generalmente incluye actividades de monitoreo y minimización de riesgos similares a las implementadas para el medicamento biológico de referencia.

A principios de este año, Cancer Care Ontario, la organización de asesoramiento sobre el cáncer del gobierno de Ontario, Canadá, publicó una nueva hoja de datos para los pacientes que empiezan a usar un biosimilar o para los que intercambian su medicamento de uso rutinario por un biosimilar.

Académicos e investigadores plantean inquietudes por el plan de la FDA para hacer "Revisiones integradas" (*Academics and researchers raise concerns with FDA's plan for 'Integrated Reviews'*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 28 de agosto de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/8/academics-and-researchers-raise-concerns-with-fda>

Traducido por Salud y Fármacos

Más de 50 académicos e investigadores de Harvard, Yale, Johns Hopkins y otras universidades de todo el mundo están pidiendo a la FDA que no reemplace sus revisiones originales de productos médicos con una "revisión integrada" porque se perdería información valiosa.

Los investigadores afirmaron que tal cambio, entre otros detalles importantes, les privaría de información y datos sobre los estudios clínicos y los ensayos presentados a la FDA; de información sobre los requisitos pos-comercialización, y sobre las preocupaciones de los revisores de la solicitud que podrían no estar incluidas en un documento resumen como la revisión integrada.

"La FDA no debe reemplazar las revisiones individuales con una revisión integrada. En cambio, se puede publicar un documento adicional que resuma las revisiones individuales, como ya lo ha estado haciendo la FDA al publicar documentos de 'Revisión resumida'" escribieron los investigadores.

Del mismo modo, Public Citizen, una organización sin fines de lucro dijo que "se opone firmemente" a la propuesta de la FDA, que se explicó por primera vez a través de un aviso en el Registro Federal en junio. "Esta propuesta mal concebida sería, como

mínimo, un gran retroceso en la transparencia de la agencia con respecto a los datos que la agencia utiliza para aprobar nuevos medicamentos o productos biológicos y de la evaluación que hace la agencia de estos datos", dijo Public Citizen.

La empresa de tecnología en salud Flatiron Health también señaló que algunas de las secciones del documento original parecen no estar en el nuevo resumen integrado. "También observamos que el nuevo documento es considerablemente más corto que el original, lo que sugiere que parte del contenido potencialmente útil podría haberse perdido en el nuevo formato. Instamos a la FDA a garantizar que las valiosas opiniones de los revisores permanezcan incluidas en el formato de la nueva revisión integrada. Estamos particularmente interesados en asegurar que cualquier revisión 'consultiva' a expertos fuera del equipo central de revisión se incluya en la revisión resumida integrada o sea accesible de otra manera", dijo la compañía.

Sin embargo, el grupo industrial BIO dijo que la nueva plantilla integrada es una mejora con respecto a lo que ofrece la agencia ahora, pero también advirtió a la FDA que "se limite a eliminar estrictamente la información que se repite en los documentos de revisión en lugar de la información que la FDA considera que no es importante para las entidades externas".

BIO ofreció el ejemplo de que la FDA recientemente recortó el contenido de los paquetes de acciones que toma la agencia y que pone a disposición de público, lo que ocasionó a la eliminación de "un número significativo" de las actas de las reuniones. El grupo industrial PhRMA también dijo que es importante que la FDA se asegure de que la combinación del documento de revisión integrado y sus apéndices "no sea menos completa que la documentación que ahora publica en Drugs @ FDA".

BIO agregó: "Los documentos de las reuniones que no corresponden a la culminación de ninguna fase de desarrollo, las comunicaciones de mitad de ciclo y las reuniones de ciclo tardío son importantes para que las partes interesadas comprendan la evolución del pensamiento de la FDA durante el programa de desarrollo y mientras la Agencia revisa la solicitud. Del mismo modo, los documentos administrativos y la correspondencia deben seguir estando disponibles".

Sobre el tema de que la FDA siga publicando los informes de los estudios clínicos (CSR) de los patrocinadores, que la agencia está considerando cancelar, los académicos e investigadores estuvieron en desacuerdo con BIO en la forma de proceder.

Los académicos e investigadores ofrecieron su apoyo a la FDA para continuar sus esfuerzos y publicar los CSR, a pesar de que hasta ahora solo se ha publicado uno. Pero BIO y PhRMA dijeron que la agencia no debe publicarlos.

BIO también pidió a la FDA que trabaje con la Agencia Europea de Medicamentos y Health Canada para alinear mejor sus esfuerzos de transparencia.

No más tratamientos yo también. Los medicamentos nuevos deberían ofrecer algo mejor a los sujetos de investigación de los ensayos clínicos (*Enough with the me-too drugs. New treatments should be worthy of the people who invest their lives in clinical trials*)

Gail McIntyre

Statnews, 4 de septiembre de 2019

<https://www.statnews.com/2019/09/04/me-too-drugs-cancer-clinical-trials/>

Traducido por Salud y Fármacos

Al igual que muchas personas que se inician en la industria biotecnológica, yo quería contribuir a la vida de la gente desarrollando terapias que cambian su vida. Pero estoy decepcionada porque creo que hay demasiadas empresas que están impulsando la investigación clínica con medicamentos mediocres y los medicamentos “imitadores” (también conocidos como “me too”), donde tienen muchas probabilidades de fracasar.

Los ensayos clínicos son algo más que una forma de probar nuevas terapias. Ofrecen a las personas muy enfermas esperanza y la oportunidad de pasar más tiempo con sus seres queridos. Últimamente, el proceso de desarrollo de medicamentos se ha convertido en un ejercicio de imitación (“me-tooism”), a expensas de los pacientes. Es hora de volver a centrarnos en los que más importan.

Durante un panel de discusión reciente, Richard Pazdur, quien dirige el Centro de Excelencia en Oncología de la FDA, pidió a las empresas que reevalúen el proceso de sus ensayos clínicos. Criticó legítimamente los repetidos intentos de la industria de seguir testando el mismo enfoque para una indicación después de que haya fracasado varias veces.

Pazdur usó el ejemplo de los inhibidores de punto de control (medicamentos que se dirigen a PD-1 o PD-L1) para el mieloma múltiple. Tres estudios recientes se llevaron a cabo casi al mismo tiempo, y aunque estaban bien controlados y bien administrados y tenían comités de revisión de seguridad de datos, no se necesitaban múltiples estudios con resultados negativos, dijo.

No hay duda de que replicar estudios tiene valor, pero en este caso la industria estaba duplicando el daño a los pacientes, ya que los tres estudios mostraron disminuciones en la supervivencia general.

Este problema no se limita al mieloma múltiple.

Con seis inhibidores de punto de control en el mercado, ¿será que los pacientes y sus médicos realmente necesitan más de lo mismo? Si bien estos medicamentos son transformadores para algunos, no ayudan a la mayoría de las personas que los consumen. Además, su uso suele ir acompañado de efectos secundarios graves. A pesar de esto, el Instituto de Investigación del Cáncer estima que actualmente se están realizando 2.250 ensayos clínicos para los agentes PD-1 o PD-L1, 748 ensayos más que hace poco más de un año.

¿Es esto realmente lo mejor que los podemos hacer o a lo que debemos aspirar? Cuando las personas se inscriben en ensayos clínicos sobre el cáncer, ponen sus vidas en nuestras manos.

Muchos sufren una enfermedad avanzada y recurren a un ensayo clínico en busca de esperanza y posible curación. Sin embargo, como industria, estamos compitiendo para que se prueben en estos pacientes medicamentos con toxicidad significativa, a veces basados en datos preclínicos marginales.

Pazdur dijo que los pacientes no pertenecen a las empresas. Él tiene razón. Son personas que apuestan por la oportunidad de recuperarse, o al menos de tener más tiempo con sus familias con una calidad de vida razonable. Deberíamos tratar a los pacientes que se ofrecen como voluntarios para ensayos clínicos de la misma manera que trataríamos a nuestras madres o esposos o a los mejores amigos.

Pazdur pidió a las empresas que sean más eficientes, colaborando, compartiendo datos y realizando ensayos plataforma. Algunas compañías biofarmacéuticas están tratando de hacer esto, pero la industria tiene un largo camino que recorrer. Deberíamos postponer la investigación clínica con medicamentos hasta tener una comprensión sólida de la biología de la enfermedad y evidencia sustancial de que un medicamento tiene el potencial de mejorar realmente la vida.

Esto significa repensar lo que es un perfil de toxicidad aceptable para un medicamento contra el cáncer y rechazar que sentirse horriblemente enfermo durante el tratamiento del cáncer es normal. La industria farmacéutica ha gastado más dinero en desarrollar más medicamentos oncológicos en los últimos años que nunca, sin embargo, no hemos logrado avances significativos en el suministro de terapias contra el cáncer ampliamente eficaces con toxicidad limitada. Se sabe que el tratamiento oncológico efectivo implicará combinaciones de medicamentos. Necesitamos identificar aquellas combinaciones que ofrezcan un riesgo apropiado para el beneficio esperado y permitan tener una calidad de vida razonable.

Para desarrollar medicamentos eficaces contra el cáncer que sean bien tolerados, debemos reducir la velocidad e invertir el tiempo y dinero en estudiar las primeras etapas de la biología del cáncer, así como en estudios preclínicos y etapas tempranas de ensayos clínicos, idealmente aprovechando biomarcadores clave para medir con precisión el efecto de los medicamentos e identificar a los que responden, con el fin de evaluar si realmente vale la pena impulsar el medicamento para que se teste en ensayos de etapas avanzadas en poblaciones más grandes. A lo largo del proceso, cada compañía que realice ensayos clínicos con medicamentos debe preguntarse: ¿le daría este medicamento a un ser querido?

Al elevar el listón, podemos dar a los pacientes oncológicos nuevos medicamentos que les aporten más tiempo con sus familiares y amigos sin efectos secundarios debilitantes. Se lo debemos a los millones de personas diagnosticadas con cáncer que están buscando ensayos clínicos como su última esperanza. Y no debemos aceptar nada menos.

Pazdur advirtió que él y la FDA no están satisfechos con la situación actual de la industria biofarmacéutica. Tenemos que tomar en serio esta reprimenda, reevaluar seriamente nuestros procesos y, una vez más, poner a los pacientes en el centro de los ensayos clínicos.

A medida que la producción de ingredientes activos de los medicamentos se consolida en el extranjero, los reguladores de EE UU enfrentan una preocupación nacional de seguridad

(As API production consolidates abroad, U.S. regulators face safety concerns at home)

Kyle Blankenship

Fierce Pharma, Aug 29, 2019

<https://www.fiercepharma.com/pharma/half-fda-warnings-letters-last-year-were-sent-to-indian-chinese-manufacturers-report>

Traducido por Salud y Fármacos

China e India, que son los mayores productores de los ingredientes o principios activos de los medicamentos para el mercado de EE UU, también son el objetivo de la mayoría de las acciones reguladoras de la FDA. Los problemas de control de calidad en las empresas chinas e indias no solo plantean preguntas preocupantes sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos disponibles en la cadena de suministro estadounidense, sino que también pueden ocasionar una escasez de medicamentos esenciales.

De las 75 cartas de advertencia enviadas por la FDA desde principios de 2018, 37, o casi la mitad, fueron dirigidas a fabricantes en India o China, informa el *Pharmaceutical Journal*. Durante el mismo lapso, la Agencia Europea de Medicamentos publicó 22 avisos de cumplimiento y 14, o 64%, estaban dirigidos a esos dos países.

Si bien estas cifras reflejan la posición principal de China e India en la producción global de los principios activos, también subrayan las preocupaciones que los reguladores estadounidenses han planteado sobre la vulnerabilidad del suministro de medicamentos en el país.

A principios de este mes, el Pentágono anunció que examinaría la producción china de los productos activos utilizados en una variedad de medicamentos para la presión arterial "los sartanes", incluyendo el losartán y el valsartán, que fueron objeto del retiro del mercado mundial en 2018.

El principal problema eran los principios activos N-nitrosodimetilamina (NDMA), ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA) y NDEA, compuestos considerados inseguros a ciertos niveles, que se encuentran en el principio activo de los sartanes de fabricación china.

A principios de abril, la FDA determinó que 40 bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) están libres de esos tres compuestos potencialmente cancerígenos, mientras que la escasez mundial de losartán continúa afectando el mercado.

El miércoles, la FDA anunció que ampliaría el alcance de su investigación más allá de los BRA, a medida que continúan los retiros del mercado, pero no especificó el objetivo de la investigación.

Pero en el centro de la ira de la FDA no solo han estado los sartanes chinos: a principios de esta semana, la agencia llamó a Ningbo Huize Commodity por errores de supervisión en el control de calidad, incluyendo la ausencia de registros básicos y revisiones falsas de operaciones anuales.

La compañía fabrica productos de venta libre, como desinfectantes para manos, loción corporal, productos de protección solar y lápices labiales, que se están vendiendo a más de 20 países extranjeros, incluyendo EE UU, Japón y Alemania, según muestra su sitio web. La carta de advertencia menciona específicamente los productos de protección solar, que la FDA clasifica como medicamentos de venta libre.

Ahora, la FDA considera que todos los medicamentos de Ningbo Huize están adulterados. Después de poner a la planta en una lista de alertas a la importación que prohíbe que sus medicamentos ingresen a EE UU, la FDA ha enviado una carta de advertencia. La compañía ha aceptado el retiro voluntario, según la FDA.

Los fabricantes indios también tienen una historia reciente poco halagadora con la FDA.

El miércoles, la FDA emitió una carta de advertencia citando las instalaciones de fabricación de los principios activos de CTX Lifesciences en Surat, India, porque en febrero encontraron que utilizaba agua impura. La carta decía que la compañía sabía que su principio activo se iba a utilizar en un medicamento inyectable estéril y "no pudo monitorear y controlar la presencia de endotoxinas en el agua utilizada en los pasos de enjuague".

La FDA dijo que el fabricante de ingredientes tampoco investigó adecuadamente los resultados de una prueba de su agua que mostró resultados que estaban fuera de las especificaciones, y que la compañía invalidó.

La FDA aprobó una "píldora inteligente" para tratar la esquizofrenia ¿Fue algo realmente inteligente? (*Was it really a smart move for the FDA to approve a 'smart pill' for treating schizophrenia?*)

Ed Silverman

Statnews, 18 de julio de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/07/18/abilify-smart-pill-fda-schizophrenia/>

Traducido por Salud y Fármacos

A finales de 2017, la FDA aprobó la primera píldora inteligente, que marca el comienzo de una nueva era de atención médica. Este primer esfuerzo consistió en integrar un sensor en Abilify, un medicamento antiguo para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. El sensor puede ayudar a verificar si los pacientes toman sus medicamentos, un tema especialmente espinoso para las personas que padecen enfermedades mentales.

Pero en un nuevo estudio, varios investigadores afirman que la agencia no debería haber apoyado la iniciativa.

Argumentan que la evidencia utilizada para aprobar el producto, llamado Abilify MyCite, no solo fue débil, sino que no demostró que la tecnología mejorara la adherencia, algo crucial si el objetivo es mejorar los resultados en la salud. Como resultado, también dicen que los reguladores pueden haber otorgado a los fabricantes de medicamentos una nueva vía para la perennización o la obtención de valiosas extensiones de patentes basadas en modestas mejoras a los productos.

Los investigadores sostuvieron, después de examinar los datos de los ensayos y los archivos de la FDA, que no había suficientes ensayos que compararan Abilify MyCite con la formulación anterior, otros medicamentos comparables o un placebo. Y un ensayo simulado no arrojó ningún dato que indicara que la adherencia del paciente fuera mejor con la versión de alta tecnología, según el análisis publicado en BMJ Evidence-Based Medicine.

Mientras tanto, encontraron que la mayor parte de la literatura médica y la cobertura mediática, casi el 80% de los artículos científicos y el 74% de las noticias, "transmitían la impresión no respaldada" de que el nuevo producto aportaba un beneficio médico. También notaron que los estudios clave fueron escritos por empleados de Otsuka Pharmaceuticals, que vende el medicamento, o fueron financiados por el fabricante de medicamentos.

Un portavoz de Otsuka argumentó que el estudio "se basa en una premisa inexacta. Otsuka nunca solicitó que se afirmará que mejora la adherencia.

Específicamente, 10 de los 14 artículos científicos que se publicaron posteriormente no reconocieron la falta de eficacia en los datos de los ensayos clínicos, 13 de esos documentos no informaron sobre la escasez de datos de seguridad y el hecho de que no se utilizó ningún comparador en los ensayos clínicos, y 11 artículos daban la impresión de que aportaba beneficio sin respaldarlo. Y más de un tercio de los expertos citados en las noticias tenían vínculos financieros con el fabricante de medicamentos.

Por estas razones, los investigadores argumentaron que la aprobación es motivo de preocupación.

"El público en general y los profesionales de la salud pueden estar tomando decisiones médicas basadas en información favorable a la industria, pero no necesariamente científicamente precisa", agregaron. Y "debido a que esta es la primera vez que un organismo regulador aprueba una combinación de medicamentos y dispositivos, esta aprobación sienta un precedente para evaluar los productos con tecnología mejorada antes de su comercialización".

Además, combinar un medicamento más antiguo con una tecnología de monitoreo puede permitir que un fabricante de medicamentos gane un nuevo monopolio sin demostrar seguridad o efectividad adicional, mientras se perjudica a los contribuyentes y pacientes, argumentaron los investigadores. El precio de lista para Abilify MyCite es de aproximadamente US\$1.650 en comparación con aproximadamente US\$20 por una versión genérica (la patente para el Abilify anterior expiró hace unos años).

El análisis llega a medida que más compañías farmacéuticas y tecnológicas exploran las posibilidades de utilizar dichos métodos para controlar a los pacientes, algo que se anuncia positivo. Por ejemplo, Proteus Digital Health, que desarrolló la tecnología detrás de Abilify MyCite, está desarrollando mecanismos similares para la quimioterapia y los tratamientos para otras enfermedades.

El ímpetu es fácil de entender. Los pacientes que no toman sus medicamentos según lo prescrito tienen menos probabilidades de mejorar o estabilizar su salud. Y la falta de adherencia también puede ser costosa, haciendo que incurran en otros costos de atención médica y pérdida de productividad. Dependiendo de la enfermedad, el costo económico por persona de la llamada no adherencia varió de US\$949 a US\$44.190, según un estudio publicado el año pasado en BMJ Open.

Pero los investigadores sostienen que tales preocupaciones no fueron abordadas por la FDA.

"Los datos presentados (por Otsuka a la FDA) se limitaron a ensayos que simplemente evaluaban si los pacientes podían usar el producto de la forma adecuada", escribieron. Como reconoció la FDA, "la falta de un solo ensayo comparativo significa que no hay forma de saber si (Abilify MyCite) mejora la adherencia al tratamiento, la calidad de vida, los síntomas psiquiátricos o la remisión".

Una portavoz de la FDA nos escribió que "en general, la FDA no hace comentarios sobre estudios o informes específicos, sino que los evalúa como parte del conjunto de evidencia para ampliar nuestra comprensión sobre un tema en particular y ayudar en nuestra misión de proteger la salud pública".

Sin embargo, en la revisión médica de la agencia, los empleados de la FDA escribieron que es "posible" que la adherencia del paciente mejore al usar la versión más reciente de alta tecnología, y la comunicación entre pacientes y médicos también puede mejorar. Los revisores también sugirieron que la aprobación de la agencia "probablemente estimularía la innovación en tecnologías similares de seguimiento de medicamentos".

El portavoz de Otsuka, mientras tanto, nos escribió que Abilify MyCite puede proporcionar "datos objetivos" sobre el comportamiento de los pacientes que pueden facilitar que los médicos tomen decisiones más informadas y que los pacientes jueguen un papel más activo en su tratamiento. También mantuvo que "en la solicitud a la FDA se incluyó como referencia cruzada un amplio conjunto de datos reglamentarios sobre la seguridad y la eficacia de Abilify que abarca casi 20 años".

Karyopharm obtiene una victoria inesperada en la FDA, a pesar de muchas objeciones, reguladores aprueban el medicamento para el mieloma (*Karyopharm bags an upset win at the FDA as regulators OK myeloma drug despite a host of objections*)

John Carroll

Endpoints, 3 de julio de 2019

<https://endpts.com/karyopharm-bags-an-upset-win-at-the-fda-as-regulators-ok-myeloma-drug-despite-a-host-of-objections/>

Traducido por Salud y Fármacos

A alguien de la FDA le debe gustar Karyopharm

El miércoles, la biotecnológica anunció que la agencia había aprobado su solicitud para comercializar selinexor para el mieloma múltiple, adelantándose a recibir los resultados de la etapa tardía [de los ensayos clínico], aunque la FDA dijo en una

intrigante nota que había visto resultados adicionales de un estudio en curso.

La aprobación se produjo a pesar de que una sólida mayoría de expertos de un panel externo votaron en contra de la aprobación rápida, prefiriendo ver primero los datos de la Fase III. Y llega a pesar de que para respaldar el discurso se utilizaron los datos de una revisión interna que generaron una serie de objeciones.

El medicamento se venderá como Xpovio a un precio mayorista de US\$22.000 al mes.

Los inversores, frente a ese cambio sorpresivo, hicieron subir las acciones en un 36% mientras una copia de la etiqueta/ficha técnica se difundía en Twitter antes del lanzamiento.

Los representantes de la FDA fueron educados, pero describieron múltiples problemas con los datos que presentó Karyopharm: datos faltantes debido a abandonos, evidencia inaceptable del mundo real, falta de evidencia de actividad positiva de agente único (hay resultados negativos), respuestas en su mayoría parciales y mucho, mucho más – todo, información que la biotecnológica no logró detectar en el período previo a la entrega de la solicitud de comercialización. En un estudio citado por la FDA, la tasa de supervivencia general fue peor en el brazo selinexor.

Luego estaba el perfil de toxicidad, con una alta frecuencia de eventos adversos al tratamiento entre los pacientes que tomaban el medicamento. La agencia citó que la tasa de eventos adversos de grado 3 o grado 4 era 94%. Diez muertes se debieron a un evento adverso fatal en el estudio principal de un solo brazo utilizado para la aprobación acelerada. Nueve de cada 10 pacientes requirieron una modificación de la dosis, y la mayoría requirió 2 modificaciones.

Ese caso persuadió a 8 de 13 expertos a votar en contra de una aprobación anticipada. Pero los 5 votos a favor ilustran el apetito de la agencia por aprobar nuevos medicamentos para pacientes que se han quedado sin opciones.

David Harrington de Dana Farber se unió a la minoría a favor de proporcionar una aprobación acelerada. "Los datos no son concluyentes en ninguna dirección", dijo en ese momento, pero... "Creo que les brindamos a los pacientes algún beneficio potencial si se usa de manera constructiva".

Tendrán eso ahora. El medicamento está reservado como última línea de defensa después de al menos 4 medicamentos anteriores.

Un informe de la FDA promete un elevado número de aprobaciones de medicamentos, pero advierte sobre posibles dificultades (*FDA promises 'elevated' new drug approvals, but warns of potential pitfalls: report*)

Arlene Weintraub

FiercePharma, 10 de julio de 2019

<https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-promises-elevated-new-drug-approvals-but-warns-potential-pitfalls-report>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA ha aprobado 14 medicamentos nuevos en lo que va del año, a la zaga de las 20 aprobaciones que había registrado en este momento el año pasado. ¿Es una señal de que la FDA está siendo más cautelosa a raíz de la partida de Scott Gottlieb? Después de todo, fue bajo su tutela que la agencia produjo un récord de 56 aprobaciones en 2018.

No se preocupe, industria biofarmacéutica: la FDA sigue comprometida con acelerar el desarrollo y las aprobaciones de medicamentos. Ese fue el mensaje de la directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, Janet Woodcock, quien apareció el martes en el Día de SVB Leerink Therapeutics en Boston.

Según un informe que SVB Leerink envió hoy a sus clientes Woodcock dijo que el "número elevado" de nuevas aprobaciones se mantendría estable o incluso aumentaría. "De hecho, la Dra. Woodcock cree que la industria farmacéutica está comenzando a ver los frutos de la secuenciación del genoma humano y espera más y más aprobaciones en los próximos años".

Durante el evento de SVB Leerink, Woodcock dijo que la FDA se ha estado adaptando al cambio de la industria farmacéutica hacia el desarrollo de terapias para enfermedades graves y difíciles de tratar. "La FDA ha escuchado a pacientes con estas enfermedades que están dispuestos a asumir un mayor riesgo, por la eficacia y toxicidad incierta de los medicamentos en investigación, y la agencia ha incorporado esto en sus decisiones de revisión y aprobación", dijo el informe.

La FDA es más flexible, particularmente en lo que se refiere al diseño de los ensayos clínicos. Woodcock reconoció que el "estándar de oro" (estudios aleatorios, controlados con placebo y doble ciego) puede que ya no sea realista porque "muchos pacientes no quieren exponerse a recibir un placebo", dijo la nota de SVB Leerink. "Consecuentemente, la FDA apoya la no inferioridad y otros protocolos de ensayos, como las comparaciones de dosis y los ensayos de inicio retrasado [en estos ensayos, los participantes de distribuyen aleatoriamente en el grupo intervención y el grupo placebo, y al poco tiempo el grupo placebo recibe el mismo tratamiento que el grupo intervención]".

Pero lo que parecen ser buenas noticias para la industria farmacéutica y los pacientes podrían ser contraproducentes en más de un sentido, advirtió Woodcock. Un desafío inmediato es que el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER) podría no tener suficientes recursos para manejar la gran cantidad de nuevas solicitudes de aprobación de medicamentos que se derivan de avances como la terapia génica, dijo.

Woodcock también notó una "gran brecha de especialidades" en la industria cuando se trata de preparar adecuadamente los documentos regulatorios. Las pequeñas empresas en particular carecen de experiencia en el desarrollo clínico, dijo, y a menudo presionan para obtener medidas de impacto en los ensayos clínicos, como los niveles de biomarcadores, que realmente no son importantes para los pacientes o los médicos. Y las empresas de todos los tamaños a menudo caen en la trampa de continuar desarrollando medicamentos cuestionables basados en "análisis post hoc" de subgrupos de pacientes que habían participado en

ensayos anteriores y parecían estar respondiendo, un ejercicio que a menudo lleva a "conclusiones erróneas".

La postura más flexible de la FDA hacia el desarrollo de medicamentos en los últimos años ha logrado que algunos medicamentos para enfermedades huérfanas se aprueben para usos que no se han estudiado en ensayos clínicos. Durante el evento SVB Leerink, Woodcock dijo que la agencia está abierta a hacerlo si está claro que el mecanismo de acción de la terapia podría beneficiar a un grupo más amplio de pacientes.

Las etiquetas aprobadas por la FDA de las terapias para tratar la atrofia muscular espinal (AME), Spinraza de Biogen y la terapia génica Zolgensma de Novartis, incluyeron usos amplios, por ejemplo. Pero Woodcock advirtió que incluso cuando la FDA es indulgente con el etiquetado, las compañías de seguros podrían no hacer lo mismo.

Novartis se está enfrentando a esa dura realidad. La semana pasada, los analistas de Bernstein publicaron un informe que revela que hasta ahora solo 11 de las 30 principales compañías de seguros han acordado cubrir Zolgensma, y que esas compañías han impuesto restricciones importantes sobre el uso de la terapia génica de US\$2,1 millones. Cuatro de las aseguradoras no cubrirán a pacientes con AME pre-sintomáticos, por ejemplo, a pesar de que la FDA aprobó la terapia para esas personas.

Durante el evento SVB Leerink, Woodcock "enfaticó que la filosofía y los objetivos de la FDA son diferentes a los de las agencias de seguros, que pueden restringir el acceso a un medicamento aprobado... si hay otra propuesta de menor valor", dijo la nota.

Entonces, ¿qué va a hacer la FDA? Woodcock señaló que la oficina previamente anunciada de la agencia sobre nuevos medicamentos necesita que la apruebe el Congreso. Pero la agencia tiene la intención de crear dentro de esa nueva unidad una división de neurociencia, que revisará medicamentos para trastornos psiquiátricos, enfermedades neurodegenerativas, dolor y adicción, dijo. La creación de esa nueva oficina es un reconocimiento por parte de la agencia de que el campo de la neurociencia verá "enormes avances" en los próximos años.

La FDA y Sarepta: una ventana al mundo real de la regulación de medicamentos (*The FDA and Sarepta: a window into the real world of drug regulation*)

Matthew Herder

Statnews, 3 de septiembre de 2019

<https://www.statnews.com/2019/09/03/fda-sarepta-real-world-drug-regulation/>

Traducido por Salud y Fármacos

Es difícil discernir el verdadero estado de la regulación de medicamentos desde fuera, pero dos decisiones recientes de la FDA (aprobar un medicamento, y rechazar otro) ofrecen una perspectiva que es difícil de obtener en ese mundo.

Exondys 51 y Vyondys 53, ambos desarrollados por Sarepta Therapeutics (SRPT), tratan una forma grave de distrofia muscular, aunque en diferentes subgrupos de pacientes. Exondys 51 obtuvo la aprobación de la FDA en 2016, en medio de una

gran controversia. Los funcionarios de la agencia se dividieron porque la evidencia de los beneficios del tratamiento fue especialmente escasa. Su aprobación estuvo condicionada a que Sarepta llevara a cabo un ensayo clínico pos-comercialización para confirmar la efectividad del medicamento.

Sin embargo, a pesar de que solo en 2018 sus ventas alcanzaron los US\$300 millones, la compañía aún no ha comenzado el ensayo pos-comercialización. A los pocos días de que esta demora se hiciera pública, Sarepta anunció que la FDA había rechazado la comercialización de Vyondys 53.

Es precisamente este tipo de decisiones y cómo las toma la agencia lo que quería entender cuando comencé a entrevistar a altos funcionarios de la FDA. ¿Por qué la FDA parece cada vez más abierta a aprobar medicamentos como Exondys 51 a pesar de tener evidencia débil sobre sus beneficios? ¿Por qué confiar en las empresas para estudiar un medicamento después de su comercialización cuando los resultados pueden socavar las ventas del medicamento? La decisión de rechazar Vyondys 53 ¿es la excepción que confirma la regla?

Al igual que Exondys 51, cientos de medicamentos han recibido la aprobación acelerada de la FDA desde principios de la década de 1990. Mientras un medicamento se dirige a una enfermedad grave o potencialmente mortal para la cual existen pocos tratamientos, si es que existen, la aprobación se otorga en base de estudios que predicen, en lugar de establecer, el beneficio clínico. Cuando la necesidad médica es aguda, se considera que el acceso a un medicamento nuevo, prometedor, pero no comprobado supera el riesgo que podría representar.

En teoría, dicho riesgo es temporal: todas las aprobaciones aceleradas requieren ensayos pos-comercialización para confirmar la efectividad del medicamento después de su aprobación. El problema radica en que esos estudios pos-comercialización se hagan, y se hagan bien. La mayoría se completan en cuatro años, pero los retrasos son frecuentes. Mientras tanto, los pacientes están expuestos a riesgos de seguridad imprevistos o, en algunos casos, renuncian a otras opciones de tratamiento mientras toman nuevos medicamentos que en última instancia no cumplen con los objetivos previstos. Además, cuando estos estudios finalmente se concluyen, a menudo no proporcionan información clínicamente significativa.

Sin embargo, la FDA rara vez toma medidas en respuesta a estos retrasos. Hasta la fecha, solo han enviado unas pocas cartas de advertencia y ex comisionado de la FDA, Scott Gottlieb, algunos tuits a las empresas morosas. Solo ha ordenado la retirada de una indicación de un medicamento: Avastin para tratar el cáncer de mama. El liderazgo de la agencia lo recuerda como "un Armageddon", y es poco probable que la FDA lo vuelva a hacer.

Entonces, ¿por qué la agencia emite cada vez más aprobaciones aceleradas y pospone importantes estudios clínicos hasta después de la aprobación? Hacer que las empresas hagan el trabajo de antemano (negar la comercialización de medicamentos como Vyondys 53 hasta que haya evidencia de respaldo más sólida) es la jugada más segura.

Bienvenido al mundo real de la regulación de medicamentos, donde las decisiones de aprobar (o rechazar) la comercialización

están impulsadas no solo por la evidencia sino también por los recursos, las relaciones y la política. Algunas veces estas dinámicas están al descubierto. Janet Woodcock, la principal funcionaria de la FDA que en 2016 presionó para que Exondys 51 fuera aprobado, expresó preocupación por si Sarepta se iba a la quiebra si el medicamento no se comercializaba, algo que no tenía nada que ver con su seguridad o la eficacia.

La FDA no desconoce los desafíos de garantizar que la empresa cumpla con el requisito de realizar estudios pos-comercialización; los líderes de las agencias son muy conscientes de que una vez han perdido el poder de decir "no" a la comercialización, la dinámica cambia drásticamente. Más bien, mis conversaciones con funcionarios de la FDA sugieren que la agencia está involucrada en un cálculo político más profundo, integrado por sus interacciones con las partes interesadas más importantes, incluyendo a la industria y los grupos de pacientes, que cada vez son más numerosos.

Las empresas generalmente cumplen (aunque lentamente) con el requisito de los estudios pos-comercialización, no porque tengan miedo a las exigencias de la FDA, sino porque no quieren socavar sus buenas relaciones con el personal de la agencia, que podría revisar la próxima solicitud de comercialización de medicamentos de la compañía. Es difícil imaginar que los retrasos de Sarepta en completar el ensayo pos-comercialización de Exondys 51 no afectaron el interés de la agencia en aprobar Vyondys 53.

Los grupos de pacientes también se están integrando cada vez más en el proceso de regulación de los medicamentos, aunque la agencia sabe que esos grupos dificultarán la retirada de un medicamento como Exondys 51, si eventualmente resulta ser ineficaz. Sin embargo, la agencia ha aprendido que la presencia de los pacientes es clave para contrarrestar la percepción de que son una burocracia insensible.

La política también se manifiesta en el tipo de trabajo que se convierte en prioritario. Los funcionarios de la FDA permitieron que Sarepta comenzara a vender Exondys 51 antes de que se diseñara el estudio para confirmar (o refutar) su beneficio. ¿Por qué? La agencia seguramente tenía una idea del tipo de estudio que sería útil. El problema es que el Congreso y, a su vez, los líderes de la FDA han dado instrucciones a sus científicos para que se concentren en la próxima terapia posiblemente innovadora que tienen esperando.

El impulso de la agencia prioriza la comercialización de los medicamentos nuevos, en lugar de estudiar y establecer la efectividad de los medicamentos que ya han sido aprobados, y garantizar su seguridad. Pero es más que eso. Acelerar las revisiones, retrasar los estudios hasta después de la aprobación, probar los beneficios con "evidencia del mundo real" e integrar a los pacientes directamente en la toma de decisiones, todas estas actividades de regulación de medicamentos sirven para amortiguar las amenazas a la autoridad de la FDA provenientes de la administración, el Congreso, los tribunales y otros.

La FDA, por supuesto, no es ajena a la presión de los políticos, pacientes e intereses creados. Los rumores que inició la industria farmacéutica y sus aliados en la década de 1970 sobre los "retrasos en los medicamentos" se transformaron en una crisis de

pacientes moribundos por VIH / SIDA durante la década de 1980, lo que finalmente resultó en la creación de la vía de revisión acelerada que Exondys 51 superó hace poco menos de tres años.

La diferencia es que la FDA ya no se organiza al servicio de la salud pública. Si se comprometiera genuinamente a generar y actuar con evidencia rigurosa, estaría distribuyendo sus recursos y autoridad para tomar decisiones a lo largo de todos los aspectos regulatorios. En cambio, esos recursos siguen asignados, en gran medida, a la revisión previa a la comercialización, y el poder de emitir una advertencia de seguridad, alterar la etiqueta de un medicamento o retirar una indicación del mercado todavía es exclusivo de aquellos que decidieron aprobar el medicamento en primer lugar. En otras palabras, en los últimos años, la creciente dependencia de la FDA en la evidencia del mundo real aún no se ha reflejado en la institución y sus prácticas.

La promesa de la regulación de medicamentos a lo largo de su ciclo de vida es que las decisiones regulatorias evolucionarán junto con la evidencia. Si una empresa no realiza un estudio pos-comercialización de manera oportuna, o la efectividad de un medicamento no se confirma a través del uso clínico, la FDA puede retirar su aprobación. La realidad es que es una amenaza vacía. Por esa razón, pienso que Vyondys 53 de Sarepta será reenviado y aprobado por la FDA mucho antes de que sepamos si Exondys 51 realmente funciona.

La vía de aprobación acelerada se ha convertido en rutina *Salud y Fármacos*, 31 de octubre de 2019

En julio pasado, el Wall Street Journal publicó los resultados de su estudio sobre la aprobación acelerada de los medicamentos, especialmente los oncológicos [1].

En 2018, la FDA aprobó 43 medicamentos por la vía acelerada, que representa el 78% de todos los medicamentos aprobados. Hace una década por esta vía sólo había aprobado 10, o el 38% del total.

La vía acelerada se estableció para facilitar el acceso de pacientes, con enfermedades mortales o debilitantes con pocos o ningún tratamiento disponible, a medicamentos en vía de desarrollo que pudieran ofrecer alguna esperanza. Estas aprobaciones se otorgan en base a los resultados prometedores de estudios de corta duración, y el proceso que utiliza la FDA es más corto que el que utiliza en las revisiones rutinarias. A medida que se acelera el proceso de revisión, también es más probable que la FDA utilice criterios de aprobación más laxos, por ejemplo, medidas indirectas de impacto en lugar de evidencia de que el medicamento mejora la supervivencia. Por eso, cuando se utiliza la vía acelerada, la FDA exige que se hagan estudios de pos-comercialización, con la esperanza de que confirmen los beneficios del nuevo tratamiento y obtener mejor información de seguridad.

La mayoría de los medicamentos oncológicos se aprueban por la vía acelerada, sin que se haya demostrado que alargan la vida de los pacientes más que un placebo u otros medicamentos. En general estos medicamentos se utilizan en etapas avanzadas de enfermedades críticas. El problema es que cada vez se

comercializan más medicamentos con menos evidencia de ser efectivos, a veces exponiendo a quienes los consumen a riesgos innecesarios, y ocasionando grandes erogaciones financieras a los programas públicos, los seguros privados y a los propios pacientes.

Por ejemplo, en 2016, la FDA aprobó Latruvo por la vía acelerada, en base a los resultados de un pequeño estudio (n=133) en el que parecía que había alargado la vida de los pacientes en comparación con los que solo recibieron quimioterapia (26,5 meses versus 14,7 meses, respectivamente). Sin embargo, Eli Lilly decidió en abril de este año retirarlo del mercado porque un nuevo estudio demostró que no alargaba la vida de pacientes con sarcoma avanzado. Pero, para entonces, solo en EE UU, 5.000 pacientes habían recibido el tratamiento que cuesta US\$17.000 al mes.

Expertos en la enfermedad se oponían a la aprobación de Latruvo hasta tener más datos confirmatorios, y los mismos funcionarios de la FDA tenían dudas sobre la efectividad de Latruvo, pero reconocieron que en las aprobaciones por la vía acelerada es difícil tomar la decisión final y no esperan tener siempre la razón. Hay críticos que dicen que las empresas no deberían lucrar con los medicamentos que resulten ineficaces; y se ha propuesto que un tercero fije los precios de estos productos y que solo se pague a las empresas cuando se logran los objetivos prometidos.

Cabe destacar que algunos productos aprobados por la vía acelerada han resultado ser muy útiles, por ejemplo, el Gleevec para la leucemia, y otros medicamentos para el VIH/sida y la hepatitis. Además, los medicamentos aprobados por la vía tradicional tampoco ofrecen garantías a todos los pacientes y conllevan sus propios riesgos.

De todos los medicamentos oncológicos que la FDA aprobó por la vía acelerada entre 2015 y 2018, en el momento de la aprobación solo el 19% habían probado alargar la supervivencia general, mientras que entre los aprobados en el periodo 2011-2014, el 26% lo habían hecho. Es probable que, si la FDA fortaleciera los criterios de aprobación, la industria mejoraría sus productos.

Los estudios de pos-comercialización que solicita la FDA para conocer mejor los productos que aprueba por la vía acelerada utilizando criterios relativamente laxos, no se suelen concluir dentro de los plazos establecidos. Por ejemplo, el 88% de los medicamentos oncológicos que aprobó la FDA por la vía acelerada entre 2015 y 2018 sin demostrar que alargaban la supervivencia general todavía no han completado los estudios de pos-comercialización; y entre los que fueron aprobados entre 2011-2014, el 44% todavía no tiene pruebas.

Algunos estudios pos-comercialización han aportado mejores resultados que los estudios iniciales, por ejemplo, Kisqali, para el cáncer de seno; pero en otros ha ocurrido lo contrario. En 2016, la FDA aprobó Tecentriq porque en un pequeño estudio, sin comparar con placebo u otro tratamiento, mostró que lograba reducir los tumores de pacientes con cáncer de vejiga avanzado; sin embargo, en 2017, en base a los resultados de un estudio más amplio, Roche dijo que no logró alargar la supervivencia general más allá que otros tratamientos, y en 2018 se documentó que, comparado con la quimioterapia, había reducido la supervivencia

en un subgrupo de pacientes. Según Roche, 11.000 estadounidenses han sido tratados con Tecentriq, a un costo mensual de entre US\$12.900 a US\$13.500.

A pesar de todo, las entidades reguladoras piensan que mantener el sistema de aprobación por la vía acelerada es lo correcto, pues permite acceder a las nuevas terapias mientras se confirman sus beneficios con estudios de mayor muestra o duración. Con ello, los reguladores también responden a la presión de los médicos, fabricantes de medicamentos, grupos de pacientes y formuladores de políticas para que los medicamentos lleguen al mercado lo antes posible.

1. Loftus P. Fast-track drug approval, designed for emergencies, is now routine. The Wall Street Journal, July 5, 2019
<https://www.wsj.com/articles/fast-track-drug-approval-designed-for-emergencies-is-now-routine-11562337924>. (\$\$)

Grupos de farmacias quieren romper la parálisis sobre el marco regulatorio de la FDA para monitorear a los que preparan fórmulas magistrales (*Pharmacy groups seek to break an impasse over FDA framework for monitoring compounders*)

Ed Silverman

Statnews, 1 de agosto de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/08/01/compound-pharmacies-fda-memorandum/>

Traducido por Salud y Fármacos

Una discusión que se ha mantenido fuera del dominio público sobre un memorando regulatorio amenaza con destruir los esfuerzos que se están haciendo desde hace tiempo por reforzar la supervisión de las farmacias que preparan fórmulas magistrales, una preocupación que persigue a los funcionarios del gobierno desde que hace siete años un brote de meningitis fúngica mató a decenas de personas.

El problema es que la FDA intenta compartir con los estados la responsabilidad de monitorear cantidades excesivas de medicamentos que envían dos tipos diferentes de elaboradores de fórmulas magistrales: aquellos que fabrican grandes cantidades y farmacias más pequeñas que dispensan medicamentos para pacientes individuales. La distinción se creó en 2013, a través de una ley federal emitida en respuesta a un brote fatal.

En septiembre pasado, la FDA emitió una revisión del memorando de entendimiento [carta de intención], pero según la Asociación Nacional de Juntas de Farmacia (National Association of Boards of Pharmacy NABP) hasta 20 estados se oponen a ciertas disposiciones y podrían no firmar el memorando. Dicen que si esto sucediera, los pequeños elaboradores de fórmulas magistrales podrían sufrir porque la falta de cooperación entre las autoridades estatales y federales limitaría sus envíos.

Al mismo tiempo, otros detalles han provocado fuertes objeciones de tres grandes grupos que representan una amplia gama de farmacéuticos. Como resultado, uno de los grupos, la Academia Internacional de Farmacéuticos Formulistas (como se conoce a los que elaboran fórmulas magistrales) (International Academy of Compounding Pharmacists), dice que los

formulistas independientes o una coalición pueden tomar medidas legales sobre las disposiciones que, según sostiene, dañarían a los farmacéuticos formulistas más pequeños y eventualmente podrían limitar el acceso del paciente a las fórmulas magistrales.

"Digámoslo de esta manera: a nadie le gustó el memorando" dijo Carmen Catizone, directora del para NABP. "Pero si no se firma, a largo plazo probablemente impactará más en los formulistas más pequeños y en los pacientes".

La disputa surge cuando la FDA intenta que un amplio espectro de compañías farmacéuticas cumpla los estándares de fabricación, especialmente fabricantes de medicamentos y proveedores de ingredientes de China e India, donde regularmente se detectan una serie de problemas. Pero a raíz de la crisis de salud pública causada por el New England Compounding Center en 2012, los que elaboran fórmulas magistrales a nivel nacional siguen ocupando un lugar destacado en su radar.

Como resultado de ese episodio, en el que se atribuyeron 64 muertes por meningitis fúngica en EE UU a un fallo del control de calidad, el Congreso creó dos clases de farmacéuticos formulistas. Uno es el formulista 503B, o una instalación que está bajo la supervisión de la FDA que contrata con terceros y distribuyen grandes cantidades a otros estados del país. El otro es un formulista 503A, que es el formulista más tradicional supervisado por las juntas estatales de farmacia.

Pero la seguridad y la supervisión siguen siendo controvertidas. Según un informe publicado a principios del año pasado por The Pew Charitable Trusts, en 2017, solo 22 estados y el Distrito de Columbia realizaron inspecciones de rutina, al menos una vez al año, a farmacias tradicionales que realizan productos estériles para humanos en sus respectivos estados. En 2015 habían sido 26 estados.

Por esta razón, la FDA revisó su memorando, ya que busca establecer criterios para evitar que las farmacias donde se realizan fórmulas magistrales funcionen como fabricantes de medicamentos no regulados. Como parte del esfuerzo, la agencia ha estado tratando de encontrar una definición viable de lo que constituye una cantidad excesiva de medicamentos que se distribuyen fuera del estado.

"Cómo trazar la línea para determinar esa diferencia siempre ha sido un desafío" dijo Allan Coukell, director senior de programas de salud en Pew. "El marco regulatorio permitiría grandes cantidades, siempre que se notifique a la FDA, para que puedan [considerar] hacer inspecciones basadas en el riesgo. Si un estado firma [el memorándum], esencialmente no hay límite sobre cuánto puede enviar una farmacia. Pero la FDA tendría que saber quién está produciendo grandes cantidades, para que puedan decidir dónde hacer sus inspecciones".

Sin embargo, Catizone explicó que una cuestión clave para las juntas estatales es la distribución de recursos y la división de responsabilidades para supervisar a los formulistas. Y hay otro problema: los estados se resisten a las definiciones que utiliza el memorándum de "distribución" y "dispensación". Argumentan que la distinción es importante porque determinará cómo se

establece la autoridad para supervisar a los formulistas más pequeños.

Un portavoz de la FDA nos explicó en un escrito que la agencia revisará y considerará todos los comentarios, y emitirá un anuncio formal cuando tenga información adicional para compartir. Se espera que el memorando se finalice este año, aunque no proporcionó un calendario específico.

Si la FDA no puede modificar el lenguaje, hay implicaciones prácticas para los formulistas 503A más pequeños. En los estados que no firmen el memorándum, los formulistas más pequeños no podrán enviar más del 5% de sus formulaciones fuera de las fronteras estatales. Esta restricción se implementó para que los formulistas más pequeños no emularan a los fabricantes más grandes.

¿Por qué? Como hemos dicho, los productos elaborados por estas farmacias más pequeñas generalmente se hacen en respuesta a una prescripción de un médico para un paciente en particular. Pero no se requiere que los productos magistrales demuestren que son seguros o efectivos, o que se ajustan a las buenas prácticas de fabricación. Por eso el Congreso estableció límites estrictos a la distribución, que se supone que es supervisada por las juntas estatales.

Pero los grupos de farmacias, que tienen inquietudes similares sobre la terminología del memorando, argumentan que el enfrentamiento dañaría sus negocios, ya que algunos pequeños formulistas envían fuera del estado, especialmente aquellos ubicados cerca de otros estados. Dado que estos formulistas dispensan recetas individuales, paciente por paciente, los grupos advierten que algunos pacientes pueden enfrentar problemas por que se limitarían los suministros.

"Si esas farmacias tienen un límite del 5%, se generará un problema de acceso para los pacientes en todo el país y se desencadenará una demanda que estamos tratando de evitar", dijo David Pore, abogado de la firma de abogados Hance Scarborough, que representa a la Academia Internacional de Farmacéuticos de Formulaciones Magistrales (AIFFM). "Esta es una extralimitación atroz por parte de la FDA".

Los grupos de farmacias, por su parte, proponen lo que llaman un "término medio" al pedirle a la FDA que no redefina la palabra "distribución" para incluir la dispensación a pacientes específicos. Los grupos de farmacias también pidieron a la agencia que permitiera a los formulistas 503A proporcionar a los médicos ciertas cantidades de medicamentos fabricados durante 30 días antes de escribir una receta, pero solo cuando esto sea médicamente necesario y no esté disponible en un 503B o un centro de subcontratación.

"Creemos que este camino intermedio es viable para todos", nos dijo Scott Brunner, vicepresidente ejecutivo de AIFFM.

Pew, mientras tanto, apoya el memorando de la FDA. "En general, el enfoque que la FDA ha adoptado (en el memorando), aunque imperfecto, es un enfoque práctico y razonable, al menos en el corto plazo, para reducir el potencial de daños por la distribución interestatal sin restricciones de medicamentos

magistrales" escribió la organización sin fines de lucro en sus propios comentarios entregados a la agencia.

La FDA avergüenza públicamente a una farmacéutica china por falsificar los documentos de una inspección (*FDA publicly shames Chinese drugmaker for tailor-making inspection documents*)

Angus Liu

Fiercepharma, 21 de agosto de 2019

<https://www.fiercepharma.com/manufacturing/fda-blasts-chinese-consumer-drugmaker-for-inspection-tailored-false-documents>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA no siempre anuncia las cartas de advertencia que envía a los fabricantes de medicamentos, y mucho menos envía una comunicación del propio comisionado. Pero aparentemente, la agencia ha considerado que las violaciones de una empresa china que produce medicamentos de venta libre son lo suficientemente graves como para llamar públicamente la atención.

Según el sitio web de Ningbo Commodity, todos sus productos para la salud del consumidor se fabrican "siguiendo estrictamente las normas y directrices de la FDA". Pero durante una visita de la agencia en marzo, la compañía entregó múltiples documentos de control de calidad que su gerente general admitió que habían sido falsificados para la inspección ", dijo la agencia.

Además de ofrecer esos documentos preparados a medida, la compañía con sede en Ningbo, China, no pudo producir algunos registros cruciales de cGMP. En una carta de advertencia que la FDA acaba de publicar en su sitio web, explica que la supervisión del control de calidad en esa planta era extremadamente deficiente.

Según la carta, multitud de registros básicos eran falsos o faltaban. Entre otros: los resultados de los análisis de la materia prima y de los ingredientes activos, los informes de limpieza y de validación de procesos, y los registros de lotes. La empresa proporcionó registros que mostraban que realizaban revisiones anuales de su funcionamiento para garantizar la calidad. Pero adviñe: todos eran falsos.

La compañía fabrica productos de venta libre como desinfectantes para manos, loción corporal, productos de protección solar y lápices labiales, que vende a más de 20 países incluido EE UU, Japón y Alemania, según muestra su sitio web. La carta de advertencia menciona específicamente los productos de protección solar, que la FDA clasifica como medicamentos de venta libre.

Ahora, la FDA considera que todos los medicamentos Ningbo Huize están adulterados. Después de poner a la planta en una lista de alertas a la importación que prohíbe que sus medicamentos ingresen a EE UU, la FDA ha enviado la carta de advertencia. La compañía ha aceptado el retiro voluntario, según la FDA.

Para cambiar los resultados de la visita de la FDA, se recomienda a la compañía contratar a un consultor independiente, realizar una investigación exhaustiva sobre la manipulación de datos y

elaborar un plan detallado de acciones correctivas para garantizar que tales violaciones no vuelvan a ocurrir.

La capacidad de la FDA para controlar el suministro de medicamentos extranjeros se ha puesto en duda con el retiro del mercado de los sartanes, para la presión arterial, por estar contaminados con posibles moléculas cancerígenas.

En el pasado, durante sus inspecciones, la agencia se ha encontrado con que los fabricantes de medicamentos se negaron a entregar los registros, o destruyeron los registros antes de que llegara la FDA. Al menos, la gerencia de Ningbo Huize admitió que habían generado los documentos específicamente para la inspección.

Pero todos estos eventos responden al razonamiento que subyace a la propuesta reciente del senador Chuck Grassley, el influyente senador republicano, presidente del Comité de Finanzas del Senado, que pide a la FDA que realice inspecciones sin previo aviso, particularmente en India y China, los dos países que proveen la mayor cantidad de medicamentos a EE UU.

Exclusiva: las acciones de la FDA para exigir cumplimiento caen en picado bajo Trump (*Exclusive: FDA enforcement actions plummet under Trump*)

Charles Piller

Science, 2 de julio de 2019

<https://www.sciencemag.org/news/2019/07/exclusive-fda-enforcement-actions-plummet-under-trump>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos

La FDA es uno de los guardianes de la salud más importantes del país, sus responsabilidades van desde monitorear ensayos clínicos y aprobar medicamentos y vacunas, hasta garantizar la seguridad de las transfusiones de sangre, dispositivos médicos, alimentos y más. Sin embargo, según varias medidas, las acciones de la FDA para documentar y exigir el cumplimiento de las regulaciones se han desplomado desde que el presidente Donald Trump asumiera el cargo, según ha descubierto Science.

Por ejemplo, las "cartas de advertencia" de la agencia, una herramienta clave para mantener a los medicamentos y dispositivos peligrosos o ineficaces y los alimentos contaminados fuera del mercado, se han reducido un tercio. Dichas cartas suelen exigir correcciones rápidas para proteger la salud y la seguridad del público. Los registros de la FDA desde la toma de posesión de Trump hasta el 22 de mayo muestran que la agencia emitió 1033 cartas de advertencia, en comparación con 1532 para el período equivalente más reciente bajo el expresidente Barack Obama. En comparación con el comienzo de la presidencia de Obama, las cartas de la era Trump cayeron a casi la mitad.

Las advertencias del Centro de Dispositivos y Salud Radiológica de la FDA, que ayuda a garantizar la seguridad y la calidad de los dispositivos médicos, y de algunas de las oficinas de distrito de la agencia, incluyendo las de Filadelfia, Florida y Nueva York, se han reducido aún más, en más de dos -terceras partes. Dos oficinas de distrito no han emitido ninguna advertencia en más de dos años. Los números no solo reflejan el comienzo lento de una nueva administración. La FDA envió significativamente menos

cartas de advertencia en el segundo año de la presidencia de Trump que en el primero.

Los observadores de la FDA dicen que no pueden determinar qué está impulsando el declive, pero están alarmados. "Aquellos que piensan que la administración Trump no ha tenido éxito en sus esfuerzos por desregular deberían ver estos datos", dice Peter Lurie, quien trabajó para la FDA bajo las administraciones de Obama y Trump, y ahora es director ejecutivo del Centro para la Ciencia para Interés Público, un Washington, DC, un grupo de defensa del consumidor. "La industria bien puede concluir que el vigilante, con frecuencia, está dormido."

Durante la administración Trump, otras actividades de la FDA muestran disminuciones similares cuando se comparan con el final de la administración de Obama. Los informes de inspección de la FDA etiquetados como "acción oficial indicada", típicamente un detonador de cartas de advertencia o acciones similares, han caído aproximadamente a la mitad bajo Trump y continúan su tendencia a la baja. Incluso las raras veces que la FDA toma medidas cautelares, que son más contundente que las advertencias para evitar la venta o distribución de productos inseguros o ilegales, cayeron de 35 en la última parte de la administración de Obama a 26 bajo Trump. (Durante un período comparable al comienzo de los años de Obama, la FDA emitió 51 medidas cautelares). Las "cartas sin título" de la agencia — por preocupaciones que no alcanzan el umbral de la advertencia formal— también se han reducido drásticamente bajo Trump.

¿Un guardián fuera de servicio?

Las acciones de cumplimiento de la FDA están cayendo bajo el presidente Donald Trump. El número de cartas de advertencia y medidas cautelares (hasta el 22 de mayo) y los informes de Acción Oficial Indicada (OAI) (hasta el 22 de abril) disminuyeron abruptamente desde los períodos equivalentes antes de su toma de posesión.

"El poder de la FDA para hacer cumplir sus requisitos constituye una parte importante de cómo logra su misión de salud pública", dice Patricia Zettler, profesora de derecho de la Universidad Estatal de Ohio en Columbus y ex abogada de la FDA. "Si la FDA no utiliza ese poder, está indicando que se tolerarán las violaciones".

La FDA no cuestionó los datos de aplicación y cumplimiento que Science compiló a partir de los propios registros públicos de la agencia. En una declaración escrita, la agencia respondió: "A veces, las acciones que tomamos son visibles, como cartas de advertencia (o) retiradas del mercado ... En otras ocasiones, nuestras acciones para proteger a los consumidores son menos perceptibles, pero igualmente vitales".

Entre los esfuerzos que pueden obviar la necesidad de cartas de advertencia, señaló la FDA, se encuentran las reuniones con compañías, inspecciones de seguimiento, la amenaza de retiros obligatorios, un nuevo programa piloto de mejora voluntaria para los fabricantes de dispositivos, la coordinación con reguladores europeos y las medidas de "regulación y cumplimiento" que se aplican en "privado".

Scott Gottlieb, el primer comisionado de la FDA de la administración Trump, defendió su historial después de revisar

un resumen de los datos de Science. "Fuimos bastante agresivos", escribió en un correo electrónico. "No creo que puedan describirnos con una narrativa política: que de alguna porque éramos una administración republicana, dejamos de exigir el cumplimiento de la ley. No lo hicimos".

Centros de inacción

En la mayoría de las divisiones de la FDA disminuyeron las cartas de advertencia.

Gottlieb, médico con altos ingresos antes de ser reclutado por la FDA, renunció en marzo y ahora está en el American Enterprise Institute, un grupo conservador de expertos en Washington, DC. Gottlieb dijo más tarde en una entrevista que, durante su período en la agencia, la FDA logró que el cumplimiento de las regulaciones fuera más eficiente y se ampliaron los recursos para visitas a las empresas. El presupuesto de la agencia aumentó un 21% entre los años fiscales 2016 y 2019. Dice que, bajo Trump, la FDA emitió una guía o fortaleció la supervisión de las células madre, el vapeo, los suplementos dietéticos, la homeopatía, los opioides y los medicamentos genéricos. Argumenta que las cartas de advertencia y otras acciones similares son medidas imperfectas para evaluar las actividades.

La única excepción significativa a la tendencia a la baja en las cartas de advertencia es el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA, que evalúa y aprueba nuevos medicamentos y monitorea la eficacia y seguridad de los medicamentos comercializados. Ha emitido 188 advertencias bajo Trump, en comparación con 116 en el período más reciente bajo Obama. Muchas de las cartas del período Trump se refieren a las ventas de opioides, o de medicamentos genéricos y de venta libre fabricados en China e India, que han incrementado rápidamente su participación en el mercado, a pesar de los problemas de calidad documentados por la FDA y otros.

Además de regular los productos de consumo, la FDA protege a los participantes en ensayos clínicos al revisar el consentimiento informado y otras prácticas éticas. En el período más reciente bajo Obama, el CDER emitió 19 advertencias sobre conductas inapropiadas en la investigación clínica y la protección de los sujetos humanos; bajo Trump solo siete.

Michael Carome, quien dirige la investigación de salud en Public Citizen, un grupo de defensa de los consumidores en Washington, D.C., señala a los ensayos clínicos realizados en el Centro Médico del Condado de Hennepin en Minneapolis, Minnesota, como ejemplo de la lentitud de la FDA en proteger a los sujetos humanos. En julio de 2018, Public Citizen y más de 60 estudiosos clínicos y especialistas en ética se quejaron ante la FDA por lapsos aparentes de consentimiento informado y la posible coerción de pacientes involuntarios y vulnerables que recibían tratamiento con potentes medicamentos experimentales, incluyendo la ketamina. El anestésico y el analgésico que estaban probando para controlar la agitación.

El mes siguiente, una inspección de la FDA validó algunas de las preocupaciones de Public Citizen. Después de una segunda inspección, la FDA citó otras transgresiones graves. Incluyendo, como informó por primera vez el Star Tribune de Minneapolis, no informar a un organismo de supervisión que algunos pacientes

desarrollaron problemas respiratorios graves y trastornos del movimiento.

Una historia de dos presidentes.

Durante una década, las cartas de advertencia y los informes de Acción Oficial Indicada (OAI) aumentaron y luego disminuyeron, antes de la gran caída durante la era Trump.

En mayo, el operador del centro médico cuestionó la mayoría de los hallazgos de la FDA, pero estuvo de acuerdo en hacer algunos cambios de procedimiento. Casi un año después de la queja original, la FDA aún no ha emitido una carta de advertencia. La agencia declinó hacer comentarios sobre el caso. "Fue una de las cosas más graves que he visto en violaciones de la protección de sujetos humanos", dice Carome, quién había sido funcionario del Departamento de Salud y Servicios Humanos y estaba encargado de proteger a los seres humanos.

"Tal vez, en algunos de estos casos, [la FDA] no está tomando las medidas adecuadas".

La presión desreguladora de la Casa Blanca ha tenido profundos efectos en varias agencias federales, pero no está claro si y cómo podría explicar el descenso en algunas actividades de la FDA para hacer cumplir las regulaciones. La agencia tiene pocos nombramientos políticos y está relativamente descentralizada. Algunos expertos dicen que Gottlieb generalmente apoyaba que se hiciera cumplir la regulación. Pero para algunas cosas, incluyendo las órdenes judiciales, la FDA requiere la cooperación del Departamento de Justicia (DOJ). Dos personas con conocimiento personal de cómo la FDA aplica la ley, que quieren permanecer anónimas por temor a represalias dicen que, bajo Trump, el Departamento de Justicia ha bloqueado numerosas solicitudes de la FDA para tomar medidas cautelares. Una fuente dice que después de que Trump asumiera el cargo fue mucho más difícil presentar nuevos casos de requerimiento judicial.

En su declaración a Science, la FDA no abordó las acusaciones, pero describió al DOJ un "socio fuerte". El DOJ no respondió a las consultas.

Joshua Sharfstein, investigador de políticas de salud de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, que trabajó en la FDA bajo Obama, incluso como comisionado en funciones, dice que espera que los datos de Science detonen una evaluación más detallada de las aparentes disminuciones en la aplicación de la ley, y ayuden a aclarar lo que las ha causado. "El papel de la FDA para garantizar el cumplimiento de las leyes y regulaciones es extremadamente importante", dice. "Si la FDA no las está haciendo cumplir, nadie lo está haciendo".

La FDA rechaza la solicitud de moratoria en las aprobaciones de opioides mientras se intensifica el escrutinio de la agencia (*FDA rejects bid for a moratorium on opioid approvals as scrutiny of the agency heats up*)

Ed Silverman

Statnews, 9 de septiembre de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/09/09/fda-opioids-moratorium-petition/>

Traducido por Salud y Fármacos

Mientras los funcionarios de salud pública luchan para abordar la crisis de opioides, la FDA rechaza la petición de un grupo de defensa del consumidor que pide que la agencia imponga una moratoria a la aprobación de cualquier opioide nuevo o reformulado.

En marzo pasado, al argumentar a favor de la moratoria, Public Citizen sostuvo que la FDA mostró "que su deficiente supervisión era peligrosa" y que ninguno de las más de dos docenas de opioides aprobados entre 2009 y 2015 proporcionó beneficios superiores a sus riesgos. Como se señaló al presentar la petición, dos medicamentos, Opana ER y Dsuvia, son buenos ejemplos.

El grupo de defensa también señaló un informe de 2017 de las Academias Nacionales de Ciencia, Ingeniería y Medicina que encontró que la FDA no "incorporó adecuadamente las consideraciones de salud pública en las decisiones regulatorias relacionadas con los opioides". El asesor gubernamental privado y sin fines de lucro también recomendó que la FDA adoptara un nuevo marco regulatorio para evaluar los opioides, algo que no ha ocurrido.

Al explicar las razones del rechazo, la FDA insistió en que ha tomado medidas para desarrollar un marco regulatorio y se refirió al llamado borrador de guía que se emitió en junio pasado. Esta guía constituiría un marco para evaluar los beneficios y los riesgos de los opioides que los fabricantes de medicamentos tratan de comercializar, y los funcionarios de la agencia señalaron que habían programado una audiencia pública para el 17 de septiembre para discutir el plan y recabar comentarios.

Además, la FDA argumentó que ley federal impide implementar una moratoria a la aprobación de nuevos medicamentos, porque está obligada a revisar las solicitudes de comercialización de los fabricantes de medicamentos. Los funcionarios de la agencia también mantuvieron que la FDA amplió un programa de gestión de riesgos, diseñado para mitigar las preocupaciones de seguridad, que también fue criticado en la petición.

"La agencia ha tomado medidas significativas para abordar esta crisis", escribió Janet Woodcock, quien dirige el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, en una carta dirigida a Public Citizen y a Raeford Brown, profesor de anestesiología y pediatría en la Universidad de Kentucky, quien también firmó la petición. Brown, anteriormente presidió el panel asesor de la FDA que revisaba las solicitudes de comercialización de opioides.

El intercambio se produce en el momento cumbre del litigio sobre la crisis de opioides, generando una nueva ronda de titulares nacionales.

Los estados, las ciudades y los condados han presentado unas 2.000 demandas para responsabilizar a los fabricantes y distribuidores de medicamentos de minimizar los riesgos adictivos de los opioides y no monitorear los envíos, respectivamente. A medida que se acercan los juicios, más empresas están comenzando a llegar a acuerdos, aunque Purdue Pharma amenaza con declararse en bancarrota si no se cumplen sus términos.

La petición, sin embargo, quiso centrar la atención en el papel de la FDA.

La agencia ha sido continuamente criticada por ser demasiado laxa al aprobar opioides que se pueden manipular fácilmente para ser abusados o mal utilizados. En respuesta, en marzo de 2016, funcionarios de la FDA pidieron sugerencias a las Academias Nacionales para el desarrollo de un marco que pueda equilibrar la necesidad de ayudar a los pacientes a controlar el dolor y reducir la probabilidad de adicción.

Mientras tanto, la FDA enfrentó aún más críticas sobre Opana ER, que fue retirado del mercado hace dos años. Se había aprobado en 2006 y no se consideraba "disuasoria del abuso". Sin embargo, Opana ER se hizo famoso tras ser acusado de provocar un brote de VIH en la zona rural de Indiana en 2015, y también se le asoció con informes de una enfermedad sanguínea rara pero grave que puede dañar a órganos.

Posteriormente, un panel asesor de la FDA votó para retirar el medicamento. Mientras tanto, la agencia señaló que los datos pos-comercialización indicaron que más personas estaban encontrando formas de inyectarse el medicamento contenido en una píldora, a pesar de que se había reformulado en 2011 para prevenir dicho abuso. Para cuando lo retiró el fabricante, se habían emitido 2,4 millones de recetas.

Después, en noviembre del 2018, la FDA aprobó Dsuvia, una versión sublingual de un analgésico intravenoso que se ha utilizado durante décadas y que es hasta 10 veces más potente que el altamente adictivo fentanilo. La agencia aprobó su uso en otoño pasado en medio de la controversia, puesto que existen alternativas y se podría abusar fácilmente un opioide tan poderoso si se sale de los canales de distribución, a pesar de haberse prohibido su venta en farmacias minoristas.

Los militares pidieron su aprobación, dijeron que era necesario en las zonas de combate, aunque los datos del ensayo plantearon dudas sobre su efectividad en los soldados heridos en el campo de batalla. Sin embargo, el imprimatur de la agencia fue el resultado de un compromiso entre la FDA y el Departamento de Defensa, que quiso que se aprobara más rápidamente.

Brown, quien no pudo asistir a la reunión de revisión de octubre de 2018 en la que su panel dio el visto bueno a Dsuvia, hizo algo inusual, escribió a los funcionarios de la FDA diciendo que el medicamento "representa un peligro para la salud pública en general y dificultará nuestro trabajo de proteger a los estadounidenses". ... No aporta beneficios verdaderamente únicos y solo se sumará al empeoramiento, no a la mitigación, de la epidemia de opioides en este país".

Mientras tanto, han pasado casi dos años desde que las Academias Nacionales presentaron su informe en julio de 2017, lo que llevó a Public Citizen a tratar de movilizar a la FDA.

"La FDA ha sido completamente irrazonable e irresponsable. Si cuando se les entregó el informe de las Academias Nacionales hace dos años hubieran comenzado a trabajar en las recomendaciones, no habría necesidad de moratoria", dijo Sid Wolfe, fundador del Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen. "Pero no han hecho eso. Son los culpables de todo".

También argumentó que, al implementar las recomendaciones de las Academias Nacionales y adoptar un enfoque más correcto para aprobar los opioides, en la práctica, la FDA lograría efectivamente una moratoria si aprobaran menos opioides. "La forma en que interpretan la ley sin prestar atención, al menos en público, a ninguna de las recomendaciones del informe de las Academias Nacionales es inaceptable", dijo Wolfe. "Están eliminado al guardián técnico".

Mientras tanto, el mes pasado, el ex presidente del panel de Academias Nacionales que generó el informe, junto con otro miembro del panel y otros dos que se desempeñaron como consultores, presentaron comentarios ante la FDA, argumentando que la agencia debe tomar medidas que van más allá de las descritas en el borrador de la guía para aliviar la crisis de los opioides.

"Sigue habiendo acciones críticas que la agencia, haciendo uso de su autoridad, podría implementar para ayudar a abordar la crisis de opioides de manera equilibrada, y para implementar completamente el 'enfoque de sistemas integrales' recomendado en el informe de 2017", escribieron, destacando los elementos que la FDA debería seguir. "... hay mucho que no se menciona en el borrador de la guía".

La FDA y sus paneles de asesores están en desacuerdo el 22% de las veces

Salud y Fármacos, 31 d octubre de 2019

Zhang y colaboradores [1], observaron 376 reuniones de los paneles asesores en las que se tomaron decisiones sobre un producto y que tuvieron lugar entre 2008 y 2011. En estas reuniones se decidió si se debían aprobar medicamentos, productos biológicos y un número reducido de dispositivos (número de reuniones = 271), aprobar indicaciones suplementarias (nr=78) y votar sobre otros aspectos de seguridad (nr=27). La decisión final de la FDA, después de esas 376 reuniones, discrepó de la recomendación del panel el 22% de las veces (n=83).

En general, la FDA fue más restrictiva que los panelistas, dando una opinión desfavorable 62 veces de las 83 en las hubo discrepancias y los paneles habían votado favorablemente. También tendía a aceptar con mayor frecuencia las decisiones unánimes. Sin embargo, al analizar la información por años, la mitad de las veces que la agencia tomó la decisión contraria al panel fue durante los dos primeros años del estudio: 2008 y 2009. El 52% de las 21 veces que la FDA tomó una posición menos restrictiva que los paneles ocurrieron en la segunda mitad del periodo analizado. Es decir, a lo largo del tiempo la FDA ha estado siendo cada vez más flexible.

Las 62 veces en que la agencia fue más estricta, 48 se relacionaban con la aprobación de productos nuevos, 13 eran usos adicionales, y uno era por un tema de seguridad. La mayoría de veces en que la FDA fue menos estricta que el panel asesor (n=12) era por temas de seguridad, 8 por aprobaciones de productos nuevos y en un caso era por una aprobación para segundos usos.

Los expertos dijeron que preocupaciones por su reputación pueden condicionar las decisiones de la FDA. Por ejemplo, si creen que puede dañar su credibilidad, pueden ser renuentes a revertir decisiones que han tomado con anterioridad. Esto puede explicar porque la agencia ha sido más renuente a tomar posiciones duras en temas relacionados con la seguridad.

Fuente primaria: Zhang AD, Schwarts JL, Ross JS. Association between Food and Drug Administration advisory committee recommendations and agency actions, 2008–2015 *The Milbank Quarterly*, First published: 14 July 2019 <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12403>

Mientras se intensifica la búsqueda de un comisionado permanente, sigue la rotación de personal en la FDA (*As the race for a Permanent FDA Commissioner picks up, Agency turnover continues*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 4 de septiembre de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/9/as-the-race-for-a-permanent-fda-commissioner-picks>

Traducido por Salud y Fármacos

La decisión sobre quién va a ser el próximo Comisionado permanente de la FDA está programada para fines de octubre, a más tardar, y mientras tanto sigue el flujo constante de deserciones de empleados de la FDA para trabajar en la industria.

Entonces, ¿quién será nominado como el próximo comisionado?

Según el Washington Post, algunos grupos de salud influyentes y ex comisionados de la FDA (incluido Scott Gottlieb), están presionando para que el comisionado interino Ned Sharpless sea nominado, mientras que el Wall Street Journal informó en junio que los contendientes incluyen a Alexa Boer Kimball, directora ejecutiva del Médicos de la Facultad de Medicina de Harvard en el Centro Médico Beth Israel Deaconess, y un médico en el Centro de Cáncer MD Anderson en Houston (Nota: este médico acaba de ser nominado por el presidente Trump, pero tiene que ser ratificado por el Congreso). Y BioCentury informó la semana pasada que el subsecretario de salud Brett Giroir también está en la contienda.

Mientras avanzan los rumores, varios empleados de alto perfil de la FDA han dejado sus puestos en los últimos meses. Y como parte de la ronda más reciente del programa de tarifas para usuarios de medicamentos de venta con receta, en el año fiscal 2019, el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA solo ha realizado 32 nuevas contrataciones, y quiere contratar a 20 más. El Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA ha incorporado las ocho contrataciones planificadas.

En cuanto a las salidas, Ed Cox, ex director de la Oficina de Productos Antimicrobianos (OAP) de la FDA, recientemente dejó la FDA para asumir el cargo de vicepresidente de asuntos regulatorios en Regeneron Pharmaceuticals. Un portavoz de la FDA dijo a Focus que John Farley se desempeñará como director en funciones de la OAP.

Kathleen Quinn, que en la FDA se desempeñó como asesora principal del comisionado durante más de siete años, este mes

comenzó a trabajar como jefa de comunicaciones corporativas en GlaxoSmithKline.

Lauren Silvis, ex jefe de personal del comisionado de la FDA Scott Gottlieb, se unió a la compañía de tecnología Tempus como vicepresidente senior de asuntos externos.

Y la ex comisionada principal adjunta de la FDA Rachel Sherman, que se jubiló en enero, se unió este mes a la Junta de Directores de Aptinix, una compañía biofarmacéutica que trabaja en las etapas clínicas.

Además, Felix Frueh, quien anteriormente se desempeñó como director asociado de genómica en CDER, el miércoles se unió a NDA Partners como consultor experto.

Este medicamento salvará vidas infantiles. Cuesta US\$2 millones. La seguridad, la innovación y la asequibilidad no deben ser objetivos mutuamente excluyentes para los tratamientos innovadores. (*This drug will save children's lives. It costs \$2 million. Safety, innovation and affordability need not be mutually exclusive goals for cutting-edge treatments*).

Editorial Board

The New York Times, 13 de agosto de 2019

<https://www.nytimes.com/2019/08/13/opinion/novartis-drug-cost.html?login=email&auth=login-email>

Traducido por Salud y Fármacos

El consejo editorial representa las opiniones del consejo, su editor y la empresa. Es independiente de la sala de redacción y de la sección de opinión.

La atrofia muscular espinal es una afección que a menudo ocasiona la muerte al alcanzar los 2 años. Los bebés con este trastorno tienen una rara mutación genética que impide que el sistema nervioso controle ciertos músculos. A medida que van creciendo, estos niños luchan por mover sus extremidades, tragar alimentos, hablar.

La FDA aprobó recientemente una terapia génica de dosis única, Zolgensma, que tiene el potencial de curar la atrofia muscular espinal. Eso fue motivo de esperanza para los cientos de pacientes que la padecen, junto con sus familias y médicos, hasta que su fabricante, Novartis, anunció el precio del tratamiento: alrededor de US\$2,1 millones por paciente.

Se cree que es más de lo que ha costado el medicamento. Las compañías farmacéuticas como Novartis reciben una serie de incentivos gubernamentales para desarrollar tratamientos para enfermedades raras y desatendidas, como la atrofia muscular espinal, que incluyen aprobaciones más rápidas de medicamentos, exenciones fiscales generosas y extensión de la protección por patentes. Pero como los legisladores no han vinculado tales incentivos a ningún control de precios, y el seguro puede no cubrir todos o ninguno de los costos, las familias que necesitan desesperadamente Zolgensma tienen dificultades para pagarlo.

Como colofón, la semana pasada, funcionarios de la agencia dijeron que Novartis había incluido datos manipulados o mal gestionados en la solicitud de comercialización de Zolgensma y

que la compañía esperó hasta que se aprobara el medicamento (24 d mayo, 2019) para informar el problema (28 de junio, 2019) (Ver nota). Tanto la agencia como la compañía dicen que Zolgensma es seguro y efectivo. Pero ¿cómo pueden estar seguros los pacientes y sus familias? Zolgensma se benefició de varios programas de la FDA destinados a acelerar la comercialización de los medicamentos que se necesitan con urgencia, incluyendo un programa que reduce la cantidad de datos necesarios para su aprobación.

Las revisiones rápidas de medicamentos, que solían ser la excepción, se están convirtiendo en la regla. Según una investigación reciente del Wall Street Journal, en los últimos cinco años, al menos el 60% de todos los medicamentos nuevos se aprobaron a través de tales vías. La agencia dice que el uso cada vez mayor de estos programas refleja un cambio en el tipo de medicamentos que se desarrollan, a saber, más tratamientos para enfermedades raras y terapias más específicas diseñadas para funcionar en una pequeña porción de pacientes.

Otro efecto de las vías aceleradas es que, en general, se aprueban más medicamentos con menos escrutinio que en el pasado. El beneficio para los fabricantes de medicamentos es claro: menos ensayos clínicos y más cortos requieren un proceso regulador más rápido y económico, con una probabilidad mucho mayor de éxito. El valor para los pacientes puede ser más difícil de evaluar.

"En algunos casos, estamos obteniendo innovaciones increíbles", dice David Whitrap, portavoz del Instituto de Revisión Clínica y Económica, una organización independiente sin fines de lucro que evalúa la rentabilidad de los medicamentos de venta con receta. "Pero en otros, estamos siendo completamente estafados y no tenemos un buen mecanismo para distinguirlos".

En 2016, el FDA aprobó Exondys 51, el primer medicamento para tratar la distrofia muscular de Duchenne, otra enfermedad infantil rara y a menudo mortal, basada en tan pocos datos que los propios expertos de la agencia estuvieron en desacuerdo con la decisión. Tres años después, Exondys 51 puede costar hasta US\$1 millón al año, y no está claro si el medicamento mejora o prolonga la vida de los pacientes. Varios otros medicamentos aprobados a través de las vías aceleradas, como Iressa para el cáncer de mama y Lartruvo para el sarcoma de tejidos blandos, han sido retirados del mercado para esas afecciones tras fracasar en los estudios de seguimiento.

Los observadores también cuestionan la reciente decisión de la agencia de acelerar el medicamento contra el cáncer Trilaciclib, tras fracasar en un ensayo clínico de fase II. La compañía detrás de Trilaciclib, G1 Therapeutics, fue cofundada por Ned Sharpless, quien es ahora el comisionado interino de la agencia. Tanto la FDA como G1 Therapeutics dicen que el Sr. Sharpless se desvinculó de sus intereses en la compañía antes de unirse a la agencia y que no tiene ningún papel en las decisiones relacionadas con Trilaciclib. Pero Restore Public Trust, un grupo anticorrupción sin fines de lucro, dice que la agencia no ha respondido a varias solicitudes de informes federales relacionadas con las decisiones de Trilaciclib.

El objetivo de que pacientes desesperados puedan acceder a medicamentos nuevos a lo más rápidamente posible es digno, y la seguridad, la innovación y la asequibilidad no tienen por qué

ser objetivos mutuamente excluyentes. Pero la incertidumbre en torno a la aprobación de medicamentos por la vía acelerada ha puesto a prueba la confianza del público y ha facilitado que las compañías de seguros nieguen la cobertura de dichos medicamentos. Con ese fin, los legisladores y reguladores harían bien en considerar las siguientes recomendaciones:

Limitar las aprobaciones aceleradas de medicamentos. Las aprobaciones aceleradas de medicamentos hacen que los consumidores tengan que sopesar: el acceso más rápido a medicamentos que pueden salvar vidas a cambio de una menor certeza sobre su eficacia y seguridad. Debido a que los pacientes que aceptan tomar este tipo de decisiones ya están en una posición vulnerable, se debe hacer todo lo posible por maximizar la integridad del sistema al que se someten. Reservar estos programas para compañías sin un historial de mal comportamiento contribuiría en gran medida a lograr ese objetivo.

Limitar los precios máximos de los medicamentos no comprobados. Una de las principales razones que esgrimen las compañías farmacéuticas para justificar el alto costo de sus productos es el costo de probar los medicamentos en los ensayos clínicos y lograr su comercialización. Cuando estos requisitos se truncan, los medicamentos resultantes deberían costar menos, no más. Poner límites temporales a los precios evitaría que las compañías farmacéuticas excedan un cierto umbral hasta que se pruebe completamente que el producto funciona. El Congreso podría establecer tales precios máximos modificando la Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983 y la Ley de Curas del Siglo XXI promulgada en 2016.

Exigir más datos. Generalmente, para los medicamentos que se aprueban con datos mínimos se exigen estudios pos-comercialización. Pero existe un fuerte desincentivo para que los fabricantes de medicamentos completen estos estudios adicionales. Aunque la FDA dice que casi el 80% de los estudios pos-comercialización se entregan a tiempo, los expertos en políticas de medicamentos dicen que la industria a menudo ha retrasado los estudios de seguimiento durante años, sin ninguna penalización. Un límite de precio también ayudaría a resolver este problema, pues recompensaría el buen comportamiento.

Nota de Salud y Fármacos. El director ejecutivo de Novartis, Dr. Narasimhan, un médico graduado de Harvard dijo que la manipulación de datos de Zolgensma solo afecta a una porción pequeña de los datos, que no altera los resultados finales, y se produjo mientras AveXis estaba desarrollando el medicamento, antes de que Novartis comprara AveXis por US\$8.700 millones. También dice que no quiso alertar a la FDA hasta que Novartis hubiera terminado su revisión interna. Documentos internos indican que Novartis conocía el problema desde marzo, y Narasimhan se enteró en mayo. Todo esto sucede en un momento en que Novartis trata de recuperarse de otros escándalos, entre ellos el pago de US\$1,2 millones al Sr Cohen, exabogado de Trump, para tener acceso a la administración, y las acusaciones de haber sobornado a médicos para que prescribieran sus productos (Novartis ha reservado US\$700 millones para solucionar este problema).

Revise e intente nuevamente: el informe GAO sobre la aprobación ANDA muestra que con frecuencia se requieren múltiples ciclos de revisión (*Dust yourself off and try again: GAO report on ANDA approval shows that multiple review cycles are still often necessary*)

Sara W. Koblitz

FDA Law Blog, 9 de agosto de 2019

<http://www.fdalawblog.net/2019/08/dust-yourself-off-and-try-again-gao-report-on-anda-approval-shows-that-multiple-review-cycles-are-still-often-necessary/>

Traducido por Salud y Fármacos

Durante los últimos años, la FDA ha priorizado el desarrollo eficiente de genéricos (ver, por ejemplo, el Plan de Acción de Competencia de Medicamentos (*Drug Competition Action Plan*)). La FDA organizó reuniones públicas, actualizó sus políticas y procedimientos (*MAPP*) y compiló listas de medicamentos fuera de patente / que no gozan de exclusividad en el mercado; y el Congreso reautorizó la Ley de tarifas de usuarios de medicamentos genéricos en 2017 (GDUFA II) e incluyó una disposición que exige que la Oficina de Contabilidad del Gobierno (Government Accountability Office GAO) estudie los problemas relacionados con la aprobación de las solicitudes de comercialización de medicamentos genéricos en el primer ciclo de revisión. Además, como parte de GDUFA II, la FDA se comprometió a realizar cambios para minimizar la cantidad de ciclos de revisión necesarios para que los solicitantes obtengan la aprobación. Este mes, la GAO publicó su informe comentando, tanto las estadísticas del primer ciclo de revisión, como los esfuerzos que hasta el momento ha hecho la FDA para minimizar los ciclos de revisión.

El informe GAO analizó las aprobaciones de medicamentos genéricos entre el año fiscal 2015 y 2017, antes de la implementación de los compromisos GDUFA II, así como la documentación del primer ciclo de revisión para 35 solicitudes de los años fiscales 2017 y 2018. GAO identificó varios factores que pueden afectar la aprobación durante el primer ciclo, que incluye la suficiencia de la solicitud, las deficiencias en la calidad del medicamento, el tipo de medicamento revisado y cómo se ha clasificado la prioridad de la solicitud. Finalmente, GAO hizo dos recomendaciones: la FDA debería mejorar la consistencia en la comunicación entre los revisores y los patrocinadores, y la FDA debería evaluar el efecto de los cambios en el etiquetado/ficha técnica del producto de marca en la aprobación de medicamentos genéricos.

Dado el plazo de las aprobaciones revisadas, el informe nos dice poco sobre el desempeño de la FDA al implementar los compromisos de GDUFA II con respecto a las revisiones de primer ciclo. El informe se basa en un pequeño tamaño de muestra de revisiones detalladas de las solicitudes (35) y de entrevistas (15). Sin embargo, es esclarecedor. De las 2030 solicitudes de aprobación de medicamentos genéricos revisadas (ANDA) por la FDA desde el año fiscal 2015 hasta 2017, solo el 12% (o aproximadamente 244) solicitudes fueron aprobadas durante el primer ciclo de revisión. Eso significa que los ANDA de 1786 pasaron por dos o más ciclos de revisión hasta obtener la aprobación, lo que podría retrasar su comercialización durante años. En promedio, desde 2013 hasta 2017, se necesitaron tres ciclos de revisión para que los ANDA obtuvieran la aprobación.

Algunos de los hallazgos de la GAO no fueron sorprendentes ni atribuibles a la FDA: algunas solicitudes, particularmente las de patrocinadores poco sofisticados, simplemente no incluían suficiente información. O la solicitud estaba incompleta o los solicitantes no entendieron completamente y no cumplieron los requisitos de la solicitud, y esto afecta directamente la probabilidad de recibir la aprobación durante el primer ciclo de revisión. Las solicitudes que la FDA inicialmente se negó a recibir (RTR) tenían una probabilidad ligeramente inferior de ser aprobadas en el primer ciclo de revisión. Todo esto tiene sentido si se supone que las RTR y las solicitudes insuficientes fueron presentadas por patrocinadores relativamente inexpertos. Un patrocinador sin experiencia es más probable que tropiece que un patrocinador que haya pasado por el proceso anteriormente. Además, la complejidad de los medicamentos interviene en la probabilidad de aprobación durante el primer ciclo de revisión. Nuevamente, esto tiene sentido: la vía de administración, la formulación, los medicamentos combinados, las API complejas y otros factores similares afectan la suficiencia y la complejidad de los datos necesarios para su aprobación. Las deficiencias en la calidad de los medicamentos, como las plantas de manufactura, también fueron responsables de que gran parte de las ANDA no se aprobaran durante el primer ciclo de revisión.

Curiosamente, la GAO también señaló que el tipo de clasificación, dentro de los designados como de Revisión Prioritaria, puede estar correlacionado con fallas del primer ciclo. Según el análisis de GAO, las tasas de aprobación en el primer ciclo fueron más bajas para los primeros genéricos que para las solicitudes sin designación prioritaria. Mientras tanto, las tasas de aprobación en el primer ciclo para otros tipos de designación prioritaria (es decir, escasez de medicamentos o emergencias de salud pública) fueron más altas que para las aplicaciones sin designación prioritaria. El informe de la GAO planteó la hipótesis de que apresurarse a presentar solicitudes para constituirse en el primer genérico en el mercado puede resultar en solicitudes de menor calidad.

El informe destaca algunos de los cambios que la FDA ha adoptado desde 2013 para mejorar la comunicación con los solicitantes y la coherencia entre los revisores. Desde 2013, la FDA ha emitido 993 guías, nuevas y revisadas, para productos específicos nuevos, además de otras guías normativas para facilitar la aprobación y reducir las deficiencias. 378 de las guías para productos específicos fueron para medicamentos complejos. A sugerencia de la GAO, la FDA ahora anuncia públicamente sus planes para emitir guías nuevas y revisadas para productos específicos. Además, la FDA ahora alienta a los revisores a comunicarse con los solicitantes cuando hay problemas y a emitir cartas de revisión disciplinaria a mitad del ciclo de revisión en lugar de hacerlo al final del ciclo, para brindar a los solicitantes la oportunidad de abordar los problemas antes de emitir una Carta de respuesta completa. La FDA también ha tomado medidas para mejorar la coherencia entre los revisores de la FDA, incluyendo el uso de plantillas de revisión y la adopción de frases comunes para comunicar las deficiencias.

El Informe GAO señala que, incluso con las mejoras de la FDA, persisten las inconsistencias entre los revisores de las ANDA. Estas inconsistencias pueden jugar un papel importante en la aprobación durante el primer ciclo de revisión, porque los revisores pueden evaluar solicitudes similares de forma

sustancialmente diferente. Algunos revisores proporcionan sugerencias sobre cómo remediar una deficiencia, mientras que otros ni siquiera especifican qué información adicional se requiere. Esta inconsistencia podría marcar la diferencia entre abordar las deficiencias de manera oportuna durante el primer ciclo de revisión y una Carta de Respuesta Completa. Consecuentemente, la inconsistencia en la comunicación del revisor es una de las recomendaciones principales de la GAO a la FDA.

Además, según las entrevistas, el Informe postula que los cambios en el etiquetado/ficha técnica de los medicamentos de marca que ocurren a mitad del ciclo pueden afectar las aprobaciones durante el primer ciclo de revisión. Debido a que el patrocinador genérico debe cambiar el etiquetado/ficha técnica para que coincida con el medicamento referencia, dicho cambio a mitad del ciclo de revisión puede requerir que el patrocinador del ANDA revise su etiquetado/ficha técnica. La FDA pensó que utilizar los cambios al etiquetado/ficha técnica como estrategia para retrasar la competencia genérica sería difícil de manejar, pero reconoció que tal escenario es posible. Sin embargo, debido a que la Oficina de Medicamentos Genéricos no coordina la aprobación de los cambios en la etiqueta del medicamento de marca con la Oficina de Medicamentos Nuevos, la Agencia no pudo hablar sobre esto directamente. Como tal, GAO recomendó que la FDA evalúe en qué medida los cambios en la etiqueta de marca afectan la aprobación de medicamentos genéricos durante el primer ciclo de revisión.

En general, el Informe no fue demasiado crítico con la FDA, teniendo en cuenta las estadísticas. Con un insignificante 12% de los ANDA aprobadas en el primer ciclo de revisión, uno pensaría que GAO tendría una gran cantidad de recomendaciones. Pero no fue así, lo que puede indicar que los cambios de la FDA están ayudando a que las revisiones ANDA avancen en la dirección correcta. Pero por ahora, a medida en que la FDA implementa estos cambios para cumplir con los objetivos de GDUFA II, los patrocinadores de ANDA que no logran esa esquivada aprobación durante el primer ciclo de revisión deben continuar intentándolo. En palabras del difunto Aaliyah: Si al principio no tienes éxito (primero no tienes éxito), revisa e intenta nuevamente.

Woodcock de la FDA habla sobre el papel de los NIH en el desarrollo de fármacos (*FDA's Woodcock weighs in on role of NIH in drug development*)

Endpoints, 25 de julio de 2019

<https://endpts.com/fdas-woodcock-weighs-in-on-role-of-nih-in-drug-development/>

Traducido por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos: reproducimos esta nota porque Janet Woodcock es una persona con mucho poder y nos parece interesante dar a conocer sus opiniones, aunque no estamos de acuerdo con sus puntos de vista.

La directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA, Janet Woodcock, dijo el miércoles que, si bien los NIH han sido fundamentales para el descubrimiento y desarrollo de medicamentos, no cree que los NIH o los académicos deban estar en el negocio de desarrollar nuevos productos farmacéuticos.

Los comentarios llegaron el primer día de una reunión de dos días sobre el papel de los NIH en la innovación del desarrollo de medicamentos y su impacto en el acceso de los pacientes, que tuvo lugar en las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina en Washington, DC.

Si bien señaló que la investigación de los NIH "ha sido muy útil para la biomedicina", Woodcock también explicó cómo el trabajo de los NIH está fuertemente orientado hacia las primeras etapas de desarrollo, con una cantidad relativamente pequeña de experiencia en llevar medicamentos al mercado.

"Los NIH son necesario y genera mucho conocimiento para avanzar en este campo y preparar científicos que trabajen en la FDA, la industria y la academia" agregó, y señaló que la ciencia es un esfuerzo que se basa en el trabajo en equipo y no en un solo investigador.

También criticó a la industria farmacéutica por construir muros alrededor de la información que podría ayudar al ecosistema biomédico y a los pacientes.

"El ámbito de trasladar el conocimiento básico a las aplicaciones prácticas se deja en manos de la industria farmacéutica, que no comparte información", dijo. "Realmente creo que se necesita mucha actividad interdisciplinaria; los NIH ha tenido éxito con asociaciones público-privadas que comparten objetivos y todo se publica".

Pero sobre el tema de cuánto contribuye los NIH al desarrollo general de los medicamentos, que es una pregunta que se ha estado gestando durante años, dijo que pensaba que los argumentos estaban "mal contruidos".

"Necesitamos pensar en la salud humana", dijo Woodcock, y agregó que "la idea debería ser cómo lograr que este proceso sea efectivo y cómo hacer que funcione para los pacientes".

También pidió que el proceso de desarrollo de medicamentos sea rediseñado, utilizando ejemplos de las aerolíneas y empresas de construcción. "Por lo general, pueden construir un avión y puede volar la primera vez" dijo, y señaló que es lo mismo para los puentes y rascacielos que funcionan cuando se construyen por primera vez. "Tenemos que diseñar esto para que no sea prueba y error todo el tiempo".

Además de los comentarios de Woodcock, otras discusiones del miércoles trataron sobre políticas y estrategias de transferencia de patentes y de tecnología para facilitar la traducción de la investigación biomédica financiada por el gobierno federal al desarrollo y comercialización de medicamentos.

Para saber más sobre la reunión *The Role of NIH in Drug Development Innovation and its Impact on Patient Access: A Workshop* y ver los videos puede ir a (en inglés): <http://nationalacademies.org/hmd/Activities/HealthServices/RoleofNIHinDrugDevelopmentInnovationanditsImpactonPatientAccess/2019-JUL-24.aspx>

Los ex comisionados de la FDA buscan ampliar el uso de la Evidencia del Mundo Real (EMR) en decisiones regulatorias y financieras (*Former FDA commissioners seek to expand use of RWE in regulatory, payment decisions*)

Michael Mezher

Regulatory Focus, 21 de agosto de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/8/former-fda-commissioners-seek-to-expand-use-of-rwe>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo informe del Centro de Políticas Bipartidistas hace recomendaciones para ampliar el uso de evidencia del mundo real (EMR) en la toma de decisiones regulatorias y financieras.

El informe llega menos de un año después de que la FDA lanzara el marco regulatorio para su Programa de Evidencia del Mundo Real.

"La EMR que se genera con métodos de investigación apropiados y analizando datos de facturas médicas y de sistemas y programas electrónicos que utilizan los pacientes, puede desempeñar un papel importante en la mejora y modernización tanto del proceso de evaluación y aprobación de medicamentos como en su financiamiento basado en valor, que ya se empieza a utilizar en EE UU", dice el informe, escrito por el ex líder de la mayoría del Senado William Frist y los ex comisionados de la FDA Robert Califf, Mark McClellan y Andrew von Eschenbach.

Si bien el informe afirma que ha habido "avances significativos" hacia el uso de la EMR, especialmente con la toma de decisiones regulatorias, destaca áreas de mejora y barreras al progreso.

Específicamente, el informe presenta 12 recomendaciones de política para abordar lo que, según sus autores, son las mayores barreras y oportunidades para avanzar en el uso de la EMR.

Entre las recomendaciones mencionan la necesidad de financiar completamente la solicitud de presupuesto de la FDA para el año fiscal 2020, que incluye US\$60 millones para desarrollar una nueva "empresa de datos médicos" para medicamentos, biológicos y dispositivos médicos para humanos y animales.

El informe también pide que la FDA continúe brindando y ampliando su orientación "respecto a las circunstancias bajo las cuales los patrocinadores y la FDA pueden confiar en la EMR para respaldar la solicitud de aprobación de una nueva indicación de un medicamento aprobado, así como para ayudar a apoyar o satisfacer los requisitos de un estudio pos-comercialización".

Según el informe, una de las mayores barreras para el uso de la EMR es el acceso limitado a los datos, ya que las posibles fuentes de datos se distribuyen en una multitud de fuentes, como consultorios médicos, hospitales, laboratorios de diagnóstico y aseguradoras. Incluso cuando se puede acceder a los datos electrónicos, la interoperabilidad plantea un desafío significativo y costoso.

Como tal, el informe solicita que se tomen medidas para mejorar el acceso a las fuentes de datos y la interoperabilidad, incluyendo recomendaciones para que la Oficina del Coordinador Nacional de Tecnología de la Información en Salud (ONC) adopte

disposiciones previamente propuestas para la exportación electrónica de información en salud y apoye la programación de una interfaz para las solicitudes (API), con el objetivo de que sea más fácil para los pacientes acceder e intercambiar los Datos básicos de EE UU para la interoperabilidad (USCDI).

El informe también exige que la FDA, la ONC y los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) colaboren en las guías de implementación de Recursos de Interoperabilidad Rápida en Salud HL7 (HL7 Fast Healthcare Interoperability Resources [FHIR]) y que los CMS amplíen el acceso a los datos de los beneficiarios de Medicare.

Otras recomendaciones incluyen pasos para mejorar la confiabilidad y relevancia de los datos del mundo real; aprovechando los datos generados por el paciente; expandir el uso de la inteligencia artificial; y abordar las barreras legales y regulatorias citadas como obstáculos para los modelos de pago basados en el valor.

Puede leer el documento en inglés en:

https://bipartisanpolicy.org/wp-content/uploads/2019/08/Health_Innovation_Real-World_Evidence_Report_R04.pdf

Gilead y Novartis buscan expandir lo que la FDA considera como datos del mundo real y evidencia del mundo real

(*Gilead and Novartis seek to expand what FDA considers as real-world data and real-world evidence*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 15 de julio de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/gilead-and-novartis-seek-to-expand-what-fda-consid>

Traducido por Salud y Fármacos

Gilead y Novartis buscan expandir lo que la FDA considera datos del mundo real (DMR) y evidencia del mundo real (EMR). Hace poco más de dos meses, la FDA publicó un borrador de guía que explica a los fabricantes de medicamentos lo que constituye DMR y EMR, y cómo enviar dichos datos a la agencia.

El borrador de la guía detalla lo que la agencia considera son fuentes de DMR (es decir, datos de historias clínicas electrónicas, facturas médicas o datos de facturación, etc.) y que solicitudes presentadas a la agencia pueden incluir EMR (por ejemplo, ensayos de un solo brazo que usan EMR como control externo, estudios observacionales que generan EMR para apoyar la incorporación un suplemento de eficacia o estudios observacionales que usan EMR para cumplir con un requisito pos-comercialización, etc).

Pero las compañías biofarmacéuticas Gilead y Novartis están pidiendo a la FDA que amplíe sus fuentes de DMR y el alcance de la EMR, incluso cuando algunos médicos y expertos han advertido contra el uso de DMR y EMR para decisiones regulatorias o como reemplazo de ensayos clínicos.

Gilead, por ejemplo, dice que la FDA debería incluir como fuentes de DMR a los datos de laboratorio, datos de protocolos

de acceso ampliado y datos derivados de la prestación de atención médica.

La compañía con sede en California pidió a la FDA que brinde ejemplos de datos que la agencia no consideraría como fuentes adecuadas de DMR y EMR. Los análisis retrospectivos de DMR recabados fuera de un ensayo clínico también deben incluirse como método para generar EMR, dice Gilead.

"Los diseños de estudios que utilizan datos observacionales son complejos y deben explicarse en detalle, en particular los procedimientos para aparear y dar seguimiento", dice Gilead, y también pide a la FDA que incluya ejemplos de estudios observacionales, como estudios de cohortes, estudios de casos y controles, y estudios transversales.

Mientras tanto, Novartis solicita que la FDA incluya las facturas de farmacia como EMR para fines regulatorios.

"Creemos que la guía debería ampliar el alcance de EMR para fines regulatorios", dice la compañía con sede en Basilea. "Los resultados informados por los pacientes (PRO) y la calidad de vida (AVAC) a menudo se recaban y se convierten en una parte importante del EMR para fines regulatorios y de reembolso".

La FDA también debe aclarar en la guía final cómo se puede aplicar la EMR a los ensayos de un solo brazo sin un brazo de control externo / histórico, señala el comentario

Las cámaras Biotechnology Innovation Organization (BIO) y la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) también piden más aclaraciones de la FDA.

Por ejemplo, tanto PhRMA como BIO solicitan a la FDA que armonice el proceso de presentación de DMR y EMR al Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, al Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, y al Centro de Dispositivos y Salud Radiológica.

Y BIO también pide a la FDA que "publique periódicamente datos agregados y anonimizados sobre el número de presentaciones con EMR que se han realizado, el contexto de su utilización, el diseño del estudio, el tipo de datos y el área terapéutica. Se han puesto a disposición medidas similares para rastrear la implementación del Programa de terapias innovadoras y la comunidad investigadora las ha encontrado generalmente útiles".

La FDA está inspeccionando más plantas extranjeras, pero menos instalaciones domésticas (*FDA is inspecting more foreign plants, but fewer domestic facilities*)

Ed Silverman

Statnews 10 de septiembre de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/09/10/fda-inspections-china-india/>

Traducido por Salud y Fármacos

Mientras persiste la preocupación sobre la seguridad de los medicamentos fabricados en el extranjero, la FDA recientemente promocionó datos mostrando que, durante los últimos cinco años,

el número de instalaciones inspeccionadas en países extranjeros aumentó un 20%.

Específicamente, la agencia inspeccionó 993 plantas extranjeras en el año fiscal 2014 en comparación con 1,245 en el año fiscal 2018. Sin embargo, al mismo tiempo, la FDA inspeccionó menos instalaciones domésticas durante ese período: 1,869 versus 1,662, lo que equivale a una caída del 12,5%.

El número de inspecciones extranjeras podría haber sido mayor, pero como parte de un pacto con la Unión Europea, la FDA depende cada vez más de los reguladores de los 28 países para inspeccionar algunas plantas. Y, en general, nos escribió un portavoz de la FDA, la agencia está concentrando las inspecciones en instalaciones de mayor riesgo que se identifican, entre otros factores, a través de su historia de adherencia a las normas y las tendencias en la retirada de productos.

Los datos, que la FDA discutió el mes pasado en una conferencia, llegan cuando la agencia tiene una presión que está en aumento para que incremente la supervisión de las plantas de manufactura, especialmente en India y en China que suministran un número cada día mayor de medicamentos terminados e ingredientes farmacéuticos activos, respectivamente.

La respuesta de la FDA a las empresas delincuentes ha sido motivo de creciente preocupación, especialmente después de las recientes noticias y de la publicación de un libro que se centró principalmente en los fabricantes de medicamentos genéricos de India. Durante años, EE UU ha estado frustrado por la debilidad regulatoria y la FDA ha intentado reforzar las inspecciones, lo que puede reflejarse en un número creciente de informes de inspección y cartas de advertencia emitidas a los fabricantes indios.

De hecho, el problema a menudo se puede rastrear simplemente analizando el número de cartas de advertencia que la FDA ha emitido a las instalaciones donde hay problemas de control de calidad. En general, el número de cartas emitidas por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos aumentó de aproximadamente 90 en el año fiscal 2013 a aproximadamente 160 en el año fiscal 2018. Durante los últimos tres años, se han enviado más de 150.

Sin embargo, en los últimos nueve años, algunas inspecciones específicas de medicamentos que se realizaron en India y China pedían que los fabricantes respondieran a un número mayor de problemas serios, según el blog FDA Law, que analizó más detalladamente datos de la FDA.

El porcentaje de inspecciones en India y China que obtuvieron la clasificación más grave, Official Action Indicated que requiere correcciones significativas a los procedimientos de fabricación, ascendieron a 12%, en comparación con 8% en EE UU. En términos absolutos, en el año fiscal 2018 solo hubo 10 y 12 casos en los que se requirieron tales acciones de plantas en India y China, respectivamente, frente a 68 en EE UU.

La FDA finaliza la guía revisada de modificaciones REMS

(FDA finalizes revised REMS modifications guidance)

Michael Mezher

Regulatory Focus, 9 de julio de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/7/fda-finalizes-revised-rems-modifications-guidance>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA finalizó el martes una revisión de su guía para realizar y presentar modificaciones y revisiones a la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy REMS).

Específicamente, la guía establece las políticas de la FDA para hacer modificaciones y revisiones a la REMS, incluyendo los tipos de cambios que la agencia considerará, y los procesos y procedimientos para transmitir esos cambios a la agencia.

La guía de 26 páginas es la versión final del borrador que se sometió a comentarios en abril de 2015, y que incluyó cambios a la sección que cubre los procedimientos de presentación de revisiones de la REMS. Esto se tuvo que hacer en respuesta a las enmiendas a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos que incorporan lo establecido por la Ley de Seguridad e Innovación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDASIA).

En la guía, la FDA explica que las revisiones de la REMS consisten en cambios editoriales que no afectan la información que se incluye en REMS y en los materiales sobre riesgos graves o el uso seguro de un producto, y no cambian las acciones que las partes interesadas deben ejecutar para cumplir con REMS.

Todos los demás cambios a una REMS se dividen en modificaciones menores o mayores. Según la guía, una modificación menor puede tener un efecto limitado en la información y los materiales de la REMS, mientras que los cambios mayores tienen un efecto sustancial en la REMS.

Por ejemplo, agregar o eliminar una concentración o dosificación a un producto debido a una aprobación o retirada de la aprobación se consideraría una modificación menor, mientras que realizar cambios en un objetivo de la REMS o agregar nueva información sobre un riesgo grave de un medicamento se consideraría una modificación mayor.

La FDA dice que, al enviar propuestas de cambio de la REMS, las revisiones deben presentarse como "Revisión a la REMS" en el momento en que las revisiones se implementan y se deben documentar en el próximo informe anual sobre el producto.

Para las modificaciones de la REMS, la FDA dice que los patrocinadores deben presentar modificaciones menores como cambios efectuados en un suplemento en un periodo de 30 días (CBE-30), mientras que las modificaciones mayores deben presentarse como un suplemento de aprobación previa (PAS).

La FDA dice que actuará sobre las propuestas de modificaciones menores de la REMS dentro de los 60 días tras recibir un CBE-30. Si bien los fabricantes de medicamentos pueden implementar modificaciones menores después de 30 días, la FDA dice que esos cambios no se consideran definitivos hasta que se aprueben.

Para modificaciones mayores, la FDA dice que revisará y actuará sobre los cambios propuestos en 180 días y que dichos cambios no pueden implementarse antes de su aprobación.

Para las modificaciones a una REMS por cambios en el etiquetado de seguridad, la FDA dice que revisará los cambios "que son coherentes con el etiquetado" dentro de los 60 días y las modificaciones "no coherentes" dentro de los 180 días. Según la guía, los cambios coherentes implican "modificaciones que transfieren el lenguaje del etiquetado recientemente aprobado a los materiales la REMS y / o REMS existentes" y los cambios que no se consideran coherentes se aplican a "cambios programáticos y / o de implementación en la REMS que resultan de cambios al etiquetado de seguridad aprobados (u ordenados)".

Todo lo viejo vuelve a ser nuevo: la FDA revisa su Guía de 2014 para la industria relacionada con los vales de revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (Everything old is new again: FDA revises its 2014 Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher Guidance for Industry)

JE Valentine, LJ Bauer

FDA law blog, 2 de agosto de 2019

<http://www.fdalawblog.net/2019/08/everything-old-is-new-again-fda-revises-its-2014-rare-pediatric-disease-priority-review-voucher-guidance-for-industry/>

Traducido por Salud y Fármacos

Desarrollar medicamentos para niños con enfermedades raras es una tarea importante. Si desea conocer a uno de estos niños, vea este video: "Mi filosofía para una vida feliz", del difunto Sam Berns (<https://youtu.be/36m1o-tM05g>).

El programa de incentivos que ofrece vales de revisión prioritaria a los patrocinadores que desarrollan nuevos medicamentos para niños con enfermedades raras cuenta con amplio apoyo. Esta semana, la FDA publicó un borrador de guía que revisa el borrador de noviembre de 2014 titulado, "Vales de Revisión Prioritaria para Enfermedades Pediátricas Raras, Orientación para la Industria" (en adelante, "orientación revisada") (<https://www.fda.gov/media/90014/download>). Esta revisión tenía como objetivo principal incorporar los cambios legislativos más recientes de la Ley Promoviendo la Esperanza de 2016 (Advancing Hope Act), así como aclarar varios otros aspectos del programa.

Nuevos requisitos y cambios

La guía revisada incluye una serie de actualizaciones estatutarias posteriores a 2014. Primero, la Ley Promoviendo la Esperanza creó el requisito de que los patrocinadores que quieren un vale de revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (rare pediatric disease priority review voucher RPD PRV) lo soliciten al presentar la solicitud de comercialización del producto para enfermedades pediátricas raras. Este cambio aclara que el vale debe solicitarse con la solicitud original de NDA o BLA. Antes de esto, incluso cuando el patrocinador no lo hubiera solicitado, la FDA se sentía obligada a revisar una solicitud y otorgar un RPD PRV si cumplía con los requisitos del programa. Esto transfiere la carga y la responsabilidad de la Agencia al patrocinador.

Un segundo cambio que introdujo la Ley Promoviendo la Esperanza fue la aclaración de que ningún patrocinador de una solicitud de comercialización de un producto para una enfermedad pediátrica rara puede recibir más de un vale de revisión prioritaria para el mismo medicamento, bajo ninguna sección de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Esto evita que un producto para una enfermedad rara que también es una enfermedad tropical desatendida o se utiliza para una emergencia de salud pública obtenga dos vales de revisión prioritarios por la misma solicitud.

La guía revisada también dice que la Ley de Curas del Siglo 21 de 2016 incluye una suspensión del programa RPD PRV e impide que la FDA otorgue RPD PRV después del 30 de septiembre de 2020, a menos que el producto para la enfermedad pediátrica rara se hubiera designado antes del 30 de septiembre de 2020 y hubiera sido posteriormente aprobado antes del 30 de septiembre de 2022. Después del 30 de septiembre de 2022, la FDA no puede otorgar ningún RPD PRV. El programa posiblemente podría extenderse en el futuro, pero eso requerirá una acción legislativa.

Redefiniendo "enfermedad pediátrica rara"

Quizás el mayor cambio de esta revisión es la incorporación de la nueva definición legal de "enfermedad pediátrica rara". La definición original establecía que la enfermedad tenía que "afectar principalmente a las personas desde el nacimiento hasta los 18 años". La FDA interpretó que los patrocinadores debían presentar datos justificando que más del 50% de la población estadounidense afectada con la enfermedad tenía entre 0 y 18 años. Esta definición original, que era difícil de demostrar, tuvo consecuencias no deseadas. El estándar de atención para ciertas enfermedades raras, por ejemplo, la enfermedad de células falciformes ha mejorado gradualmente la esperanza de vida de las personas con la enfermedad. Actualmente, hay algunas enfermedades raras, en que más del 50% de las personas que tienen la enfermedad sobreviven hasta la edad adulta. Los niños con la enfermedad continúan siendo gravemente afectados, pero viven más tiempo. Según la antigua definición, estas enfermedades quedarían excluidas de ser elegibles para recibir un vale, en contra de la intención de los legisladores. La nueva definición corrigió este problema al afirmar que una enfermedad pediátrica rara es aquella en la que "las manifestaciones graves o potencialmente mortales (de la enfermedad) afectan principalmente a las personas desde el nacimiento hasta los 18 años". Según esta definición, un rango más amplio de enfermedades raras que no hubieran calificado previamente ahora puede ser elegibles para recibir los vales.

¿Qué son manifestaciones graves o potencialmente mortales?

Esta nueva definición legal de enfermedad pediátrica rara depende de la interpretación de la palabra "manifestaciones". La guía revisada establece que las manifestaciones son "expresiones" o "síntomas" graves o potencialmente mortales que ocurren durante la infancia (es decir, 0-18 años), dado el estándar actual de atención para pacientes pediátricos. Es importante destacar que la guía establece que la aparición de un síntoma no es suficiente, debe progresar para llegar a ser grave o potencialmente mortal mientras los pacientes son niños. Luego, para determinar si estas manifestaciones "afectan principalmente a los niños", la guía establece los siguientes factores:

- El momento y la tasa de progresión de la enfermedad (por ejemplo, la insuficiencia de órganos vitales en etapa terminal ocurre en la infancia);
- Manifestaciones de crecimiento o desarrollo anormal; y
- Si la proporción de niños es mayor que la proporción de adultos con una manifestación dada.

Estos factores son consistentes con nuestra experiencia con la calificación de enfermedades pediátricas raras bajo esta nueva definición legal.

Hay que mostrar que el medicamento es "para" la prevención o el tratamiento de una enfermedad pediátrica rara

Dado que las enfermedades pediátricas raras ahora se definen por sus manifestaciones, la FDA incluyó una nueva sección sobre lo que significa que un medicamento sea "para" el tratamiento o la prevención de la enfermedad. La guía revisada no requiere que un medicamento sea estudiado o aprobado para el tratamiento de las manifestaciones que "afectan principalmente a los niños", sino que simplemente requiere que el medicamento sea aprobado para una indicación que sea clínicamente significativa para pacientes pediátricos con la enfermedad (p. ej. para el tratamiento de alguna otra manifestación grave o potencialmente mortal, o si trata la causa subyacente de la enfermedad en general). Es importante destacar que la guía establece que las solicitudes deben incluir en sus pedidos de vales de revisión de prioridad una justificación científica sobre cómo la indicación aprobada será clínicamente significativa para los pacientes pediátricos.

Aclarando el requisito de confiar en datos clínicos de estudios en población pediátrica

La guía revisada también interpreta y aclara el requisito de que la solicitud "se base en datos clínicos procedentes de estudios en la población pediátrica y utilizando las dosis de medicamento destinadas a esa población". Cambia el lenguaje, pasa de decir que la solicitud "debe" tener cierta información, a afirmar que "debería" tenerla: debería haberse estudiado en una población pediátrica clínicamente significativa con la enfermedad rara (aunque en las circunstancias apropiadas, los estudios pueden incluir adultos)

Los datos pediátricos deberían haber sido críticos para redactar el etiquetado/ficha técnica para la población pediátrica en términos de seguridad, efectividad e información de dosis (aunque, en circunstancias apropiadas, los datos de estudios que incluyen adultos también pueden haber respaldado el etiquetado pediátrico).

Además, la guía revisada ya no exige que el etiquetado del medicamento sea utilizado por la gama completa de pacientes pediátricos afectados, ahora reconoce que hay excepciones razonables. Por ejemplo, la guía establece que puede haber casos en que no sea razonable incluir todos los rangos de edad pediátrica afectados por la enfermedad sin causar demoras indebidas para completar los estudios y presentar la solicitud. La FDA parece estar más interesada en evitar que los patrocinadores envíen datos de una "población pediátrica simbólica" para intentar y justificar el cumplimiento de los requisitos para recibir el vale.

La guía revisada también agregó una declaración recordando a los patrocinadores que después de obtener un PRD RPV, aún pueden desarrollar el mismo medicamento para indicaciones adicionales, incluyendo diferentes indicaciones para adultos, sin perder el vale.

EE UU. FDA lanzó guía de biosimilares intercambiables

Paola Velásquez

Consultor Salud, 14 de mayo, 2019

<https://consultorsalud.com/fda-lanzo-guia-de-biosimilares-intercambiables/>

La FDA finalizó una guía muy esperada que detalla cómo los biosimilares pueden lograr un estado intercambiable, lo que significa que pueden ser sustituidos por el producto biológico de referencia sin la intervención de un prescriptor.

Sin embargo, el ex comisionado de la FDA, Scott Gottlieb, dijo que es probable que los productos de insulina intercambiables lleguen a EE UU Estados Unidos en los próximos años. Y la orientación final sobre intercambiabilidad proporcionará a los patrocinadores más certeza sobre cómo desarrollar productos intercambiables.

Objetivo de la Guía de la FDA

El objetivo fundamental de la Guía de Medicamentos Biosimilares para la Farmacéuticas es aportar un documento que sirva como referente a todas las instituciones, sea cual sea su actividad profesional o modalidad de ejercicio profesional, y les aporte los conocimientos esenciales de los principios farmacológicos y de regulación de los medicamentos biosimilares, así como su contribución a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (SNS)

Cambios en la orientación final según la FDA

No obstante, aunque esta guía es corta, los comentaristas se mostraron en desacuerdo ante el borrador, debido a los términos empleados allí, como “incertidumbre residual” y “similar a una huella digital”, que se utilizan en el borrador para describir la similitud entre el producto intercambiable propuesto y el producto de referencia, pues manifiestan necesitan mayor claridad.

Sin embargo, la guía final ya no usa el término “como huella digital” y mientras que el borrador incluye casi 20 referencias a “incertidumbre residual”, esta guía incluye solo una. “La agencia también considera los numerosos comentarios sobre la orientación para la adopción de intercambio e hizo cambios para proporcionar una mayor claridad a las partes interesadas”.

| Nombre comercial | Principio Activo | Empresa Autorizada para la comercialización | Fecha de Autorización |
|----------------------------|-------------------|---|-----------------------|
| Omnitrope® | somatropin | Sandoz GmbH | 12/04/2006 |
| Abseamed® | epoetin alfa | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG | 28/08/2007 |
| Binocrit® | epoetin alfa | Sandoz GmbH | 28/08/2007 |
| Epoetin Alfa Hexal® | epoetin alfa | Hexal AG | 28/08/2007 |
| Retacrit® | epoetin zeta | Hospira UK Limited | 18/12/2007 |
| Silapo® | epoetin zeta | Stada Arzneimittel AG | 18/12/2007 |
| Ratiograstim® | filgrastim | Ratiopharm GmbH | 15/09/2008 |
| Tevagrastim® | filgrastim | Teva GmbH | 15/09/2008 |
| Filgrastim Hexal® | filgrastim | Hexal AG | 06/02/2009 |
| Zarzio® | filgrastim | Sandoz GmbH | 06/02/2009 |
| Nivestim® | filgrastim | Pfizer Europe MA EEIG | 08/06/2010 |
| Inflixtra® | infliximab | Pfizer Europe MA EEIG | 10/09/2013 |
| Remsima® | infliximab | Celltrion Healthcare Hungary Kft. | 10/09/2013 |
| Ovaleap® | folitropin alfa | Teva Pharma B.V. | 27/09/2013 |
| Grastofil® | filgrastim | Apotex Europe BV | 18/10/2013 |
| Bemfola® | folitropin alfa | Gedeon Richter Plc. | 27/03/2014 |
| Abasaglar® | insulin glargine | Eli Lilly Nederland B.V. | 09/09/2014 |
| Accofil® | filgrastim | Accord Healthcare Ltd | 18/09/2014 |
| Benepali® | etanercept | Samsung Bioepis UK Limited | 14/01/2016 |
| Flixabi® | infliximab | Samsung Bioepis UK Limited (SBUK) | 26/05/2016 |
| Inhixa® | enoxaparin sodium | Techdow Europe AB | 15/09/2016 |
| Thorinane® | enoxaparin sodium | Pharmathen S.A. | 15/09/2016 |
| Terrosa® | teriparatide | Gedeon Richter Plc. | 04/01/2017 |
| Movymia® | teriparatide | STADA Arzneimittel AG | 11/01/2017 |
| Truxima® | rituximab | Celltrion Healthcare Hungary Kft. | 17/02/2017 |
| Amgevita® | adalimumab | Amgen Europe B.V. | 22/03/2017 |
| Solymbic® | adalimumab | Amgen Europe B.V. | 22/03/2017 |
| Rixathon® | rituximab | Sandoz GmbH | 15/06/2017 |
| Riximyo® | rituximab | Sandoz GmbH | 15/06/2017 |
| Erelzi® | etanercept | Sandoz GmbH | 23/06/2017 |
| Blitzima® | rituximab | Celltrion Healthcare Hungary Kft. | 13/07/2017 |
| Ritemvia® | rituximab | Celltrion Healthcare Hungary Kft. | 13/07/2017 |
| Rituzena® (prev. Tuxella®) | rituximab | Celltrion Healthcare Hungary Kft. | 13/07/2017 |
| Insulin lispro Sanofi® | insulin lispro | sanofi-aventis groupe | 19/07/2017 |
| Imraldi® | adalimumab | Samsung Bioepis UK Limited (SBUK) | 24/08/2017 |
| Cyltezo® | adalimumab | Boehringer Ingelheim International GmbH | 10/11/2017 |
| Ontruzant® | trastuzumab | Samsung Bioepis UK Limited (SBUK) | 15/11/2017 |
| Mvasi® | bevacizumab | Amgen Europe B.V. | 15/01/2018 |
| Herzuma® | trastuzumab | Celltrion Healthcare Hungary Kft. | 09/02/2018 |
| Semglee® | insulin glargine | Mylan S.A.S | 23/03/2018 |
| Kanjinti® | trastuzumab | Amgen Europe B.V., Breda | 16/05/2018 |
| Zessly® | infliximab | Sandoz GmbH | 18/05/2018 |

| Nombre comercial | Principio Activo | Empresa Autorizada para la comercialización | Fecha de Autorización |
|------------------|------------------|---|-----------------------|
| Halimatoz® | adalimumab | Sandoz GmbH | 26/07/2018 |
| Hefiya® | adalimumab | Sandoz GmbH | 26/07/2018 |
| Trazimera® | trastuzumab | Pfizer Europe MA EEIG | 26/07/2018 |
| Hyrimoz® | adalimumab | Sandoz GmbH | 26/07/2018 |
| Hulio® | adalimumab | Mylan S.A.S | 17/09/2018 |
| Pelgraz® | pegfilgrastim | Accord Healthcare Ltd | 20/09/2018 |
| Udenyca® | pegfilgrastim | ERA Consulting GmbH | 20/09/2018 |
| Fulphila® | pegfilgrastim | Mylan S.A.S | 20/11/2018 |
| Pelmeg® | pegfilgrastim | Cinfa Biotech S.L. | 20/11/2018 |
| Ziextenzo® | pegfilgrastim | Sandoz GmbH | 22/11/2018 |
| Ogivri® | trastuzumab | Mylan S.A.S | 12/12/2018 |

FDA, 29 de agosto de 2019

Biosimilares intercambiables

Por su parte la directora ejecutiva del Consejo de Biosimilares, Christine Simmon, aplaudió la “orientación oportuna de la FDA sobre la intercambiabilidad de biosimilares, en particular sus datos simplificados y los requisitos de diseño de estudios que permiten la flexibilidad y el uso de productos de comparación global para respaldar aplicaciones”.

Las compañías que comentaron sobre el borrador también se opusieron al requisito de que debían usar productos de referencia con licencia de EE UU en un estudio (o estudios) de cambio. Y la FDA ha modificado este requisito en la guía final, cambiado el nombre a esa sección de la guía.

Por su parte, el analista de biotecnología de Bernstein Ronny Gal agregó en una nota a los inversionistas: “El principal requisito agregado es un ensayo de cambio de 2 brazos donde todos los pacientes comienzan con el producto de referencia. En un brazo, los pacientes permanecerán en el producto de referencia en todo momento. En el otro, cambiarán de un lado a otro dos veces, terminando con el producto biosimilar. Críticamente, la comparación principal es con los marcadores PK / PD, no con los marcadores de eficacia (que la FDA considera menos sensibles). Esto reducirá significativamente los costos de realizar estas pruebas”.

También dijo que espera que esta guía permita el intercambio de insulina y permita versiones intercambiables de “algunos de los anticuerpos más fáciles de replicar como Eylea”.

Medicamentos biosimilares autorizados por la CE

Hace ya más de una década que fue aprobado el primer biosimilar en la UE, la hormona del crecimiento, en 2006. A fecha de enero de 2019, en la UE, hay 53 biosimilares de 16 productos originales (adalimumab, bevacizumab, enoxaparina sódica, epoetina alfa, epoetina zeta, etanercept, filgrastim, folitropina alfa, infliximab, insulina glargina, insulina lispro, pegfilgrastim, rituximab, somatropina, teriparatida y trastuzumab) aprobados por la Comisión Europea (CE) mediante procedimiento centralizado.

Serie de guías de la FDA para el desarrollo de medicamentos centrados en el paciente, para incorporar mejor la voz del paciente en el desarrollo de productos médicos y la toma de decisiones regulatorias (*FDA patient-focused drug development guidance series for enhancing the incorporation of the patient's voice in medical product development and regulatory decision making*)

<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA está desarrollando una serie de cuatro guías metodológicas para el desarrollo de medicamentos centrados en el paciente (patient-focused drug development PFDD) para abordar, de manera gradual, cómo las partes interesadas pueden recopilar y presentar datos sobre la experiencia del paciente y otra información relevante para los pacientes y cuidadores en el desarrollo de productos médicos y en la toma de decisiones regulatorias. Esta serie de guías está destinada a facilitar el avance y el uso de acercamientos sistemáticos para recopilar y utilizar aportes sólidos y significativos de pacientes y cuidadores que puedan informar mejor el desarrollo de productos médicos y la toma de decisiones regulatorias.

Estas directrices son parte de los esfuerzos PFDD de la FDA y responden a la Ley de Curas del Siglo 21 y al Título I de la Ley de Reautorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2017.

Esta página web contiene información y documentos relacionados con el desarrollo por parte de la FDA de las guías metodológicas PFDD, incluyendo los talleres públicos, las guías preliminares y los escenarios hipotéticos, con el objetivo de servir de base para el diálogo. Para obtener un resumen de los plazos planificados por la FDA para el desarrollo de la guía, consulte el Plan para la emisión de la Guía de desarrollo de medicamentos centrados en el paciente.

Un fallo de la Corte Suprema podría dificultar que la FDA divulgue información (*A Supreme Court ruling may have made it harder to get some info from the FDA*)

Ed Silverman

Statnews, 9 de julio de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/07/09/fda-supreme-court-trade-secrets/>

Traducido por Salud y Fármacos

Cualquier persona que quiera obtener cierta información sobre un medicamento puede tener más dificultades para lograrla, gracias a una decisión reciente de la Corte Suprema de EE UU que amplió la capacidad de las agencias federales para evitar que el público acceda a datos confidenciales.

Se trata de una exención a la Ley de Libertad de Información que permite al gobierno retener secretos e información comercial o financiera obtenida de alguien que considera que el material es confidencial. Como resultado, la FDA regularmente redacta (es decir tacha) porciones de documentos que pertenecen a, por ejemplo, solicitudes de aprobación o procedimientos de revisión.

Sin embargo, en el pasado, una compañía podía argumentar que su competitividad podía verse dañada si una agencia divulgaba cierta información comercial, pero el fallo del 24 de junio baja efectivamente el listón y elimina ese requisito. Consecuentemente, la FDA ya no tiene que sopesar si pudiera perjudicar, y en su lugar puede retener información que se considere confidencial o secreta.

La decisión de la Corte Suprema es importante porque facilitará a las compañías argumentar que su información es confidencial y, por lo tanto, no debe divulgarse, sin tener que insistir en que su divulgación resultará en un daño sustancial, dice Anne Walsh, abogada que trabaja para el bufete Hyman & Phelps, una firma que se especializa en asuntos regulatorios, y exconsejera jefe asociada de la FDA.

"El hecho de que habitualmente las cosas se marcaran como confidenciales no significa que siempre se respetara. Ahora todo lo que la FDA debe hacer es determinar si la información es confidencial", dijo Walsh, quien primero escribió sobre la decisión en el FDA Law Blog. "Creo que va a ser más difícil para las personas que solicitan información. También debilita la transparencia de la agencia".

"En la práctica, tendremos que ver cómo resulta, pero esperamos que la FDA tenga que revisar las regulaciones para reflejar esta decisión. Y creo que se rechazarán más solicitudes de FOIA (Ley de Libertad de Información) y verá más tachaduras (en los documentos). Esto afectará a las empresas que quieran entender lo que otros están haciendo. Y las personas y medios de comunicación que quieran hacer una investigación serán rechazadas. Comienza a volverse más antitético a la noción de transparencia".

Una portavoz de la FDA nos escribió para decir que "el Departamento de Justicia emitirá orientación a las agencias". La FDA revisará esa guía junto con la decisión del tribunal de determinar qué cambios hay que hacer en relación con la divulgación de información confidencial de tipo comercial por parte de la agencia, y para comprender cuál podría ser el impacto".

La decisión se produce cuando hay una presión constante sobre la FDA para que sea más transparente en la divulgación de los documentos utilizados para la aprobación y otros materiales, como los datos de los ensayos clínicos.

A principios del año pasado, por ejemplo, el Journal of Law, Medicine & Ethics publicó varios artículos de académicos y ex funcionarios de la FDA que discutían las formas de mejorar la transparencia y las razones para hacerlo. En septiembre pasado, la agencia pareció responder proponiendo una norma diseñada para facilitar la obtención de cierta información a través de solicitudes FOIA.

Mientras tanto, un experto legal sugirió que una cuestión clave es cómo responde la FDA al fallo de la corte.

"Es difícil decir cuán importante será esto. Podría ser un gran problema si la FDA implementa la decisión de manera rápida y fiel, sin cuestionarla. Parece que hay un margen de maniobra, siempre lo hay, para interpretar las exenciones a FOIA de manera amplia o limitada. Puedo ver a la FDA tratando de invocar justificaciones de salud pública en casos especiales", nos escribió Nathan Cortez, decano asociado de investigación y experto en leyes de la FDA de la Southern Methodist University.

"Entonces, mi conclusión es que quizás sea demasiado pronto para saberlo. Creo que la mayoría de los académicos preferirían un mundo que diera a las compañías farmacéuticas menos excusas para no divulgar los documentos clave que se han utilizado para la aprobación, especialmente los datos clínicos. La FDA bajo la administración Trump puede aferrarse a esto y mantener franjas de información fuera de la web. Pero esas políticas podrían revertirse, dentro de los límites del nuevo marco de la Corte Suprema, bajo una administración demócrata".

El uso de datos del mundo real cada vez más prominente en la investigación clínica. El taller de la FDA incluye muchos ejemplos de uso (*Real-world data, evidence becoming more prominent in clinical research. FDA workshop includes many examples of its use*)

Annette Kornblum

MedPage Today, July 23, 2019

<https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/fdageneral/81182>

Traducido por Salud y Fármacos

La evidencia del mundo real (EMR) y los datos del mundo real (DMR) ya se están utilizando en una variedad de formas para mejorar la atención del paciente y buscar la cura de enfermedades, dijeron los participantes en un taller patrocinado por la FDA y la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer.

Los formuladores de políticas están de acuerdo en que EMR puede proporcionar la evidencia necesaria para tomar decisiones regulatorias y puede ayudar a acelerar la aprobación de medicamentos. Por ejemplo, en marzo de 2018, la FDA aceleró la aprobación blinatumomab (Blincyto), un tratamiento de segunda línea para la leucemia linfoblástica aguda recidivante o refractaria negativa para el cromosoma Filadelfia, en base a los resultados de un simple análisis ponderado de DMR, explicó Michael Kelsh, director de investigación observacional en Amgen. El análisis encontró que los pacientes adultos con la enfermedad rara que se habían inscrito en el ensayo clínico de fase III de un solo brazo, tratado con blinatumomab, y en un estudio de caso de seguimiento entraron en remisión completa.

La Ley de Curas del Siglo XXI, promulgada en diciembre de 2016, convirtió la modernización de los diseños de ensayos clínicos y el uso de la EMR en una prioridad legislativa para las redes de investigación más experimentadas y sofisticadas de la nación. Definió la "evidencia del mundo real" como "datos sobre el uso, o los posibles beneficios o riesgos, de un medicamento que proceden de fuentes distintas a los ensayos clínicos

aleatorios". El taller, que se celebró el 19 de julio, tenía como objetivo mejorar la comprensión de las partes interesadas sobre cómo los DMR se relaciona con la toma de decisiones regulatorias y la entrega de datos de atención médica recopilados fuera de los entornos de investigación clínica. Estos incluyen los datos de historias clínicas electrónicas, datos de facturación, encuestas a pacientes, ensayos clínicos y estudios observacionales de cohorte vinculados a resultados en entornos del mundo real.

La FDA colaborará con las partes interesadas en la adopción de estándares de desarrollo y estrategias de implementación. La agencia también está desarrollando una guía sobre cómo los datos de pacientes que se recopilan en los centros de atención pueden utilizarse para diseñar ensayos clínicos y estudios prospectivos de investigación. La comunidad de atención médica está utilizando estos datos para respaldar las decisiones de cobertura y desarrollar herramientas de apoyo para tomar decisiones en la práctica clínica. Una nueva regulación requerirá ensayos clínicos aleatorios para aprovechar la EMR y estudios observacionales para alentar el intercambio de lecciones aprendidas sobre las mejores prácticas para diferenciar la investigación de la EMR de la conceptualización y el análisis del diseño.

Los DMR puede cuantificar los resultados y establecer una necesidad médica insatisfecha para respaldar las solicitudes regulatorias y de financiamiento, dijo William Capra, PhD, Director Global de Ciencia de Datos del Mundo Real para Oncología en Genentech. En marzo de 2019, la FDA otorgó la aprobación acelerada de atezolizumab (Tecentriq) de Genentech para pacientes con cáncer de seno triple negativo metastásico PD-L1 cuando el ensayo clínico aleatorizado de doble ciego, IMpassion 132 fase III, produjo evidencia definitiva de su eficacia.

Un análisis interino a los 18 meses no informó que aportara beneficios de supervivencia general estadísticamente significativos, pero el análisis de los pacientes que dieron positivo para la expresión de PDL1 confirmó una mejoría clínicamente significativa en la supervivencia general de 7 meses en comparación con placebo y nab-paclitaxel - una mediana de 25 meses frente a 18 meses. Más de la mitad de los pacientes en el brazo experimental que eran PD-L1 positivos estaban vivos a los 2 años frente al 37% de los controles, dijo Capra.

Los estudios observacionales son una parte importante de los DMR, y pueden ayudar a evaluar los criterios de inscripción y la viabilidad de los ensayos, y a comparar los resultados para determinar dónde se necesita orientación, señaló Jacqueline Corrigan-Curay, directora de la Oficina de Política Médica del Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. Por ejemplo, los investigadores ahora están comparando datos observacionales y resultados con telmisartán (Micardis) y otros agentes para la hipertensión y la fibrilación auricular, dijo.

Genomic Data Commons (GDC) del National Cancer Institute (NCI) es otra organización que usa DMR dijo Robert Grossman, experto en computación y bioinformático de la Universidad de

Chicago. Lanzado en 2016, el GDC proporciona a la comunidad de investigación oncológica un repositorio unificado de datos que permite el intercambio de información entre estudios genómicos de cáncer en apoyo de la medicina de precisión. Por ejemplo, el GDC utiliza herramientas interactivas para explorar datos sobre el cáncer de riñón y recopilar información de cohortes provenientes de proyectos de demostración y estudios en desarrollo. Los 50 proyectos y 34.000 casos que administra probablemente se tripliquen para 2020. Los centros de investigación médica suministran a la comunidad investigadora datos genómicos, longitudinales e información asociada al tratamiento clínico y a la respuesta de los pacientes.

El Instituto Nacional de Cáncer también colabora con Flatiron Health; Las dos organizaciones están utilizando evidencia clínica y genómica de la atención al paciente para obtener información clínicamente significativa para avanzar en la investigación oncológica e informar a las guías clínicas, dijo Neal Meropol, vicepresidente de Flatiron y oncólogo investigador. La base de datos, que está siendo actualizada continuamente, incluye los resultados de los pacientes que se atienden en las clínicas de oncología de Flatiron, y se vincula a resultados completos de perfiles genómicos. Los datos pueden que no incluyan la fecha de la muerte, por lo que las notificaciones en los obituarios lo hacen posible.

Otro uso de los DMR, la secuenciación de próxima generación puede predecir el tumor originario en pacientes que presentan múltiples neoplasias malignas, y se está utilizando para informar sobre la supervivencia sin progresión a los 6 meses de los pacientes que comparten los mismos fenotipos, dijo Gary Palmer, director médico de Tempus. Tempus utiliza la incidencia del tratamiento y las tasas de respuesta para identificar vías terapéuticas beneficiosas para cada paciente y ayuda a inscribir a los pacientes en su programa de red de ensayos para ver si son elegibles para algún ensayo clínico.

Además, la EMR también facilita la aprobación de medicamentos que se utilizan fuera de las indicaciones aprobadas, predice la efectividad, identifica sitios potenciales e investigadores para ensayos clínicos y hace que los investigadores puedan acceder a los sistemas de DMR, dijo Elad Sharon, investigador principal en el Instituto Nacional del Cáncer.

Andrea Coravos, CEO de Elektra Labs y defensora de los derechos digitales, dijo que la FDA está considerando el uso de aplicaciones telefónicas portátiles para recopilar datos relevantes para la atención clínica de pacientes con cáncer.

Para algunos participantes de la reunión que las empresas usen datos de pacientes con fines de lucro pudiera plantear problemas éticos. Oliver Bogler, director de operaciones del Instituto ECHO y sobreviviente de cáncer, está preocupado por la comercialización y quiere que los pacientes posean sus datos personales, como lo hacen en India. "Están regalando datos y si se utilizan fenotipos, exponen a las próximas 20 generaciones de su familia a la pérdida de su privacidad", dijo.

Asia y Oceanía

Australia, TGA fortalece la regulación de los tratamientos con células madre (*Australia, TGA strengthens regulation of stem cell treatments*)

Gobierno de Australia, 9 de julio de 2019

<https://www.tga.gov.au/tga-strengthens-regulation-stem-cell-treatments>

Traducido por Salud y Fármacos

La Administración de Productos Terapéuticos (Therapeutic Goods Administration TGA) ha fortalecido la regulación de los tratamientos con células madre en Australia. Las nuevas regulaciones mantienen el acceso de los consumidores a los tratamientos establecidos de células madre al tiempo que protegen a los consumidores de los tratamientos no probados y dañinos. Las nuevas regulaciones entraron en vigor el 1 de julio de 2019, tras un período de transición de un año.

Los tratamientos con células madre implican el uso de células no especializadas (células madre) para reemplazar otras células en el cuerpo que se han perdido debido a una lesión o enfermedad. Los tratamientos con células madre son muy prometedores para la medicina, pero en muchos casos, se necesita más investigación para establecer sus riesgos y beneficios. El enfoque de la TGA asegura que la investigación y la innovación en esta área puedan continuar mientras se protege la seguridad del consumidor.

Las nuevas regulaciones amplían la supervisión de TGA de los tratamientos con células madre

En el pasado, la TGA excluía una gama más amplia de proveedores de tratamiento de los requisitos regulatorios. En respuesta a la preocupación sobre algunos proveedores que ofrecen tratamientos no probados y dañinos, la TGA ha ampliado su supervisión de los tratamientos con células madre.

Según las nuevas regulaciones, todos los proveedores de productos que utilizan células y tejidos que operan fuera de los hospitales deberán cumplir con los requisitos de seguridad, calidad y eficacia de la TGA. Los proveedores que no cumplan con los requisitos pueden enfrentar sanciones penales.

Es probable que los tratamientos con células madre que se ofrecen en los hospitales permanezcan excluidos de las regulaciones de la TGA. Corresponde al hospital decidir la idoneidad y seguridad de los tratamientos con células madre que pueden ofrecer.

Las nuevas regulaciones mantienen el acceso a tratamientos establecidos con células madre

Los médicos especialistas que trabajan en hospitales tratan de manera rutinaria a los pacientes oncológicos y con trastornos de la sangre utilizando células madre de la sangre o médula ósea (por ejemplo, 'trasplantes de médula ósea'). Según las nuevas regulaciones, el acceso a estos tratamientos continuará sin cambios.

Las nuevas regulaciones permiten un acceso apropiado a los tratamientos con células madre que están menos establecidos

La cantidad de evidencia científica disponible para respaldar la seguridad y efectividad de los tratamientos con células madre difiere de un tratamiento a otro. Por ejemplo, la inyección de células madre provenientes de tejido adiposo (grasa) para tratar el dolor en las articulaciones aún no se ha demostrado que sea segura o efectiva. Según las nuevas regulaciones, los tratamientos menos establecidos como este pueden dejar de estar disponibles cuando los proveedores operan fuera de los hospitales.

Sin embargo, los consumidores aún podrán acceder a tratamientos con células madre menos establecidos cuando sea apropiado. Las vías para acceder a tratamientos con células madre menos establecidos incluyen:

- Tratamiento en un hospital después de consultar con un médico especialista
- Tratamiento como parte de un ensayo clínico después de dar su consentimiento informado para participar
- Tratamiento en otros entornos donde un médico ha utilizado una vía de acceso especial para personas que están muy enfermas o para quienes las opciones de tratamiento establecidas no son adecuadas.

Políticas

Investigaciones

**El derecho a la salud como principio para la cobertura universal:
un análisis transnacional de las políticas nacionales de medicamentos en 71 países**

(The right to health as the basis for universal health coverage:

A cross-national analysis of national medicines policies of 71 countries)

Perehudoff SK, Alexandrov NV, Hogerzeil HV (2019).

PLoS ONE 14(6): e0215577.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215577>

Traducido por Salud y Fármacos

Las persistentes barreras al acceso universal a los medicamentos resultan en: enfermos con protección social limitada, financiamiento inadecuado para los medicamentos esenciales, desabastecimiento frecuente en el sector público y altos precios en el sector privado. Argumentamos que una mayor coherencia entre las leyes de derechos humanos, las políticas nacionales de medicamentos y los esquemas de cobertura universal en salud pueden abordar estas barreras.

Presentamos un análisis de contenido transnacional de las políticas nacionales de medicamentos de 71 países que se publicaron entre 1990-2016. Las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2001 para desarrollar e implementar una política nacional de medicamentos y la evaluación de 71 políticas nacionales de medicamentos de acuerdo a 12 principios, vinculando el acercamiento a los sistemas de salud y a los medicamentos esenciales con la legislación internacional de derechos humanos relacionada con la asequibilidad y financiación de grupos vulnerables.

La mayoría de las políticas nacionales de medicamentos contienen medidas para la selección de medicamentos y para que el gasto sea eficiente / rentable. Cuatro principios (derecho legal

a la salud; financiamiento por parte del gobierno; gasto eficiente; y protección financiera de poblaciones vulnerables) son significativamente más fuertes en las políticas nacionales de medicamentos publicadas después de 2004 que en las anteriores.

Seis principios han permanecido débiles o ausentes: juntar las contribuciones de los usuarios, la cooperación internacional, y cuatro principios para la buena gobernanza. En general, Sudáfrica (1996), Indonesia y Sudán del Sur (2006), Filipinas (2011–2016), Malasia (2012), Somalia (2013), Afganistán (2014) y Uganda (2015) incluyen los textos más relevantes y se pueden utilizar como modelos para otros países.

Llegamos a la conclusión de que las directrices de la OMS de 2001 han guiado el contenido y el lenguaje de muchas políticas nacionales de medicamentos. La OMS y quienes formulan las políticas nacionales pueden utilizar estos principios y los ejemplos prácticos identificados en nuestro estudio para alinear aún más las políticas nacionales de medicamentos con las leyes de protección de los derechos humanos y con el Objetivo 3.8 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible: el acceso universal a medicamentos esenciales.

América Latina

Costa Rica. Sala Constitucional: vacuna contra Virus del Papiloma Humano es obligatoria

Johel Solano

CR Hoy, 7 de agosto de 2019

<https://www.crhoy.com/nacionales/sala-constitucional-vacuna-contra-virus-del-papiloma-humano-es-obligatoria/>

La Sala Constitucional avaló la aplicación obligatoria de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano. Así lo informó en comunicado de prensa durante la tarde de este miércoles. Según la entidad, “el resguardo de la salud pública y la prevención de las enfermedades son fines constitucionalmente legítimos que justifican obligatoriedad”.

La resolución se da luego de un recurso de amparo presentado por una persona menor de edad en contra de aplicación obligatoria de la vacuna por parte del Ministerio de Salud. Sin embargo, eso fue rechazado por los magistrados.

“La Sala Constitucional, garante de la dignidad, derechos y libertad de las personas, resolvió que la prevención de enfermedades, el interés superior de la persona menor de edad y el resguardo de la salud pública constituyen fines constitucionalmente legítimos que justifican la obligatoriedad de la aplicación de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH).

Por tales motivos dicha obligatoriedad no implica una lesión al principio de la autonomía de la voluntad”, indicó la Sala.

La sentencia es la número 20019-014677. El Tribunal Constitucional, además recaló que la vacuna fue aprobada por la FDA; el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización y Vacunación de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América; la Agencia Europea de Regulación de Medicamentos; la OMS y la OPS.

Europa

¿Quién está tomando las decisiones en la asistencia sanitaria europea? (*Who's calling the shots in European healthcare?*)

Andrew McConaghie

PMLive 31 de julio de 2019

http://www.pmlive.com/pharma_news/whos_calling_the_shots_in_european_healthcare_1295976

Traducido por Salud y Fármacos

Pacientes versus Pharma: una industria demasiado poderosa y en una relación demasiado íntima con EMA, dice Yannis Natsis

Yannis Natsis es uno de los críticos más abiertos que hay en Europa de la industria farmacéutica y de sus relaciones actuales con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que según él se han acercado demasiado.

Natsis cree que el equilibrio de poder en el cuidado de la salud en Unión Europea debe cambiar, ya que los pacientes y el público deben tener más voz sobre los temas, particularmente en lo que respecta a la transparencia en la toma de decisiones del gobierno y la fijación de precios de la industria farmacéutica.

Natsis es gerente de políticas de Acceso Universal y Medicamentos Asequibles en la Alianza Europea de Salud Pública (EPHA), una organización con sede en Bruselas compuesta por ONGs de salud pública, grupos de pacientes, profesionales de la salud y grupos de pacientes con diversas enfermedades.

EPHA dice que su misión es mejorar su salud y fortalecer la voz de la salud pública en Europa, y considera que para lograrlo es fundamental que el gobierno y las grandes empresas rindan cuentas.

La organización refleja una línea bien establecida de política de centro izquierda en Europa, que tradicionalmente ha sospechado profundamente de la industria farmacéutica, y a lo largo de los años se ha opuesto a cualquier política de la UE que, según cree, podría dar poder a la industria a expensas de la salud pública y los pacientes.

Sin duda, durante los últimos años, hemos visto que algunos de los temas clave (patentes, precios y transparencia farmacéutica) han aparecido en lugares más prominentes de la agenda. Esto ha sido impulsado por un cambio del sector hacia el desarrollo de más y más medicamentos huérfanos: estos son a menudo avances innovadores para los pacientes, pero también conllevan precios muy altos que presionan a los sistemas de salud europeos.

Yannis dijo que la controversia sobre el medicamento contra la hepatitis C de Gilead, Sovaldi, fue un punto de inflexión en el debate europeo, que se ha intensificado en el último año o dos.

"En un momento fuimos tachados de extremistas, comunistas, activistas, pero eso ya no se puede decir, porque los temas que nos preocupan se han generalizado".

"Ahora todos cuestionan la propiedad intelectual, las patentes y los incentivos y el papel del regulador [la Agencia Europea de Medicamentos]".

La EPHA dice que uno de sus objetivos principales es utilizar la "abogacía basada en la evidencia" para asegurar "medicamentos mejores y asequibles para Europa, cuestionando y reformando el modelo comercial farmacéutico actual y pidiendo mejor acceso a los medicamentos para todos".

El 2019 ha sido muy agitado en términos del debate sobre el futuro de la industria farmacéutica, incluyendo la cuestión de cómo proceder con los planes para la armonización de la evaluación de tecnologías sanitarias (health technology assessment HTA) en UE, que se estancó porque algunos estados miembros y financiadores de atención médica (como los seguros de salud de Alemania) creyeron que interferiría con la toma de decisiones nacionales.

Otra gran controversia fue la introducción de una nueva forma de eximir el certificado de protección suplementaria (supplementary protection certificate SPC), que ahora se ha presentado a pesar de la firme oposición de la industria farmacéutica, además de cuestionamientos sobre la futura dirección de la Agencia Europea de Medicamentos, recientemente reubicada en Amsterdam debido al Brexit.

Un debate europeo sobre precios

Otro avance importante en los últimos años ha sido la creación de grupos de negociación de precios y adquisiciones en varios países de Europa, especialmente el consorcio Beneluxa y el grupo Valetta.

"Ahora hay un debate sin precedentes sobre los altos precios, y los gobiernos están trabajando para desafiar los precios y hablar en contra de los desequilibrios en el modelo de negocio farmacéutico actual", dijo Natsis.

"Los sistemas de salud de Dinamarca a Chipre están alarmados por estos altos precios... y los gobiernos están comenzando a analizar todas estas piezas del rompecabezas".

Natsis cree que esto es un indicador de la dirección futura de los precios y el reembolso de los medicamentos en Europa. Si bien muchos en la industria farmacéutica temen este cambio en el equilibrio de poder, Natsis dice que su influencia debería reducirse, pero cree que la industria no tiene que ser la perdedora en este proceso.

"Creo que estamos en una fase de transición en busca de un nuevo equilibrio. Digo equilibrio, y lo digo en serio, no solo lo digo. Soy el primero en estar encantado de que el sector farmacéutico en Europa sea importante y exitoso, pero necesita estar regulado.

"Lo que me importa es cómo las personas acceden a los medicamentos en Europa, independientemente del PIB de su país o su lugar de nacimiento".

Desafiando a la EMA desde adentro

Para su sorpresa, Natsis tuvo éxito en su intento a principios de este año de convertirse en miembro de la junta directiva de EMA.

Durante un período de tres años que comenzó el 15 de junio de 2019, ocupará uno de los dos puestos reservados para las organizaciones de pacientes

Cree que esto ocurrió porque los Estados miembros querían enviar un mensaje sobre la necesidad de cambio en la EMA y sobre su rendición de cuentas a los pacientes. "He sido muy crítico con el papel de la EMA y la industria que tiene que regular. "Creo que mi nombramiento envía señales muy claras a múltiples destinatarios de que el viento está cambiando".

Dijo que se convocó a Guido Rasi, director ejecutivo de la EMA, en septiembre de 2018 para hablar con los ministros de la UE, era solo la segunda vez que desde 1995 el jefe de la agencia ha sido interrogado de esa manera, subrayando, en su opinión, solo cuán inexplicable se ha vuelto el regulador.

"En abril, la EMA publicó un documento sobre beneficios terapéuticos adicionales y licencias de medicamentos... ahora se está involucrando con el tema de la asequibilidad, por lo que no puede enterrar su cabeza en la arena y decir que no tiene influencia en el acceso y la configuración del mercado."

Natsis añadió que no hay duda de que la EMA se ha preocupado en los últimos tres años por la reubicación impuesta por Brexit a Amsterdam, pero ahora se está instalando en su nuevo hogar y mirando hacia el futuro.

Actualmente está consultando sobre el futuro de la ciencia regulatoria, con el objetivo de explorar cómo debe adaptarse en los próximos cinco a diez años.

En los últimos años se ha visto una tendencia a que los reguladores de medicamentos trabajen más estrechamente con la industria farmacéutica para acelerar la comercialización de tratamientos innovadores (encabezados en particular por la FDA), pero Natsis cuestiona algunas suposiciones sobre las prioridades de EMA.

"La EMA está ahí para proteger y promover la salud pública, no para promover a la industria. Hay muchas preguntas que abordar. ¿Necesitamos acelerar aún más las aprobaciones en Europa? Creo que la velocidad no siempre es esencial y puede dañar a los pacientes".

También cuestiona el que en la cartera de la industria hayan aumentado tanto los medicamentos huérfanos, ya que tanto en EE UU como en la UE se ha incentivado al sector a desarrollar más medicamentos para enfermedades raras, a pesar de que estas podrían no ser las grandes prioridades de salud pública a nivel mundial.

Una vez más, enfatiza que no es anti-farmacéuticas, pero cree que su interés en generar beneficios debe mantenerse bajo control.

"Es bueno cuando obtienen ganancias. Es solo cuando se aprovechan en detrimento de los sistemas públicos de salud y los pacientes que tengo un problema" dijo, y agregó: "Igualmente, no debemos permitir que los gobiernos posterguen la comercialización de medicamentos nuevos".

Natsis cree que las reglas del juego están cambiando, y señala la disputa del gobierno de Reino Unido con Vertex sobre el medicamento Orkambi para la fibrosis quística como un excelente ejemplo. "En 2019, hemos visto ministros del gobierno en la Cámara de los Comunes discutiendo la posibilidad del Uso de la Corona [licencia obligatoria] ¿quién lo hubiera imaginado hace unos años?" Y culpa de la situación a la "arrogancia" de Vertex, de quién afirma que el resto de la industria está tratando de distanciarse, aunque agregó que no es el único delincente, citando los intentos de Roche de retirar medicamentos de Grecia hace algunos años.

¿Soluciones sostenibles?

Entonces, ¿qué piensa Natsis sobre los nuevos modelos de pago que se proponen para los medicamentos y sistemas de salud, como el pago por desempeño y el pago basado en resultados, junto con una mayor evidencia del mundo real (EMR)? Según él "Todos buscan opciones, pero nadie tiene la barita mágica. La EMR suena muy bien, [pero tenemos que dar un paso atrás] y entender quién propone estas soluciones y cómo se enmarcan".

Opinión de la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations EFPIA)

No hay duda de que las opiniones de Yannis Natsis y EPHA pertenecen a un mundo diferente del de la industria y su cámara europea EFPIA.

Eso se aplica tanto a los problemas en la asistencia sanitaria europea como a las soluciones. Expusimos algunos de estos puntos de vista a los portavoces de EFPIA.

PME: EPHA cree que hay que cambiar el modelo comercial de la industria farmacéutica, por ejemplo, que los incentivos de propiedad intelectual se inclinan demasiado a su favor y que sus precios son demasiado altos ¿Cuál es la opinión de EFPIA sobre esos temas?

EFPIA: Lo que todos los involucrados en el cuidado de la salud tenemos en común es nuestro deseo de ofrecer los mejores resultados que podamos para los pacientes; eso significa observar desde la perspectiva del paciente el 15-20% que gastan en medicamentos y el 80% que gastan en otros aspectos de atención; y asegurarnos de asignar recursos para las cosas que hacen que las intervenciones brinden los resultados que realmente interesan a los pacientes.

Si observamos los desafíos que se avecinan, como la demencia, el aumento de la prevalencia del cáncer y la diabetes, no hay duda de que abordar estos desafíos requiere innovación. Simplemente hacer más de lo mismo a medida que aumenta la demanda de atención médica no es sostenible. Tenemos que crear un entorno que fomente y apoye la innovación médica para los pacientes de toda Europa.

En el sector salud, la innovación significa mejor salud: evitar enfermedades, ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar la vida de los pacientes y reducir los costos generales de los sistemas de salud.

La propiedad intelectual es la base sobre la cual se construye toda la innovación médica. La propiedad intelectual y el marco

de incentivos farmacéuticos de UE brindan a las empresas que investigan y desarrollan nuevos medicamentos la certeza de que, si un medicamento llega al mercado, estará protegido de la competencia desleal por un período de tiempo limitado. Esto es lo que necesitan para invertir en el proceso largo, complejo, arriesgado y costoso que entrega nuevos medicamentos a los pacientes, a los sistemas de salud y a la sociedad, y lo que allana el camino para que los sistemas de salud utilicen genéricos de bajo costo.

PME: ¿Cómo deben evolucionar los sistemas de salud de Europa?

EFPIA: En nuestro sistema actual, los gastos se incurren en el primer año y salen del presupuesto de medicamentos, mientras que el beneficio se entrega durante la vida útil del paciente: menor dependencia de otros medicamentos, visitas al hospital, operaciones, capacidad para volver al trabajo, etc. Estamos comprometidos a trabajar con socios en atención médica para equilibrar la necesidad de nuevos tratamientos con hacer que la atención médica sea asequible ahora y sostenible en el futuro.

PME: Varias partes interesadas dicen que la oposición de EFPIA a la exención SPC fue desproporcionada bajo la influencia de grupos de presión que representan a las farmacéuticas estadounidenses como PhRMA. ¿Qué dice EFPIA sobre esto?

FPIA: Somos una industria global comprometida con el desarrollo de nuevos tratamientos y curas para pacientes ahora y en el futuro. Dondequiera que se encuentre, está claro que la reciente adopción de la exención SPC envía una señal al mundo de que Europa está devaluando su marco de propiedad intelectual, lo que hace que Europa sea un lugar menos atractivo para la I + D, lo que afecta el empleo y la inversión.

La próxima Comisión deberá buscar oportunidades para restablecer el equilibrio, apoyar la innovación y renovar la confianza internacional en Europa como destino de investigación con iniciativas prácticas que puedan convertirla nuevamente en un líder mundial en I + D médico.

PME: Por último, Europa espera el próximo mandato de cinco años de la Comisión Europea. ¿Cuáles son las prioridades que EFPIA querría ver para ese periodo?

EFPIA: Esperamos con interés trabajar con los eurodiputados, la Comisión y el Consejo mientras se preparan para el próximo mandato. EFPIA expuso recientemente su manifiesto de nueve propuestas concretas:

- Impulsar la evolución hacia sistemas de salud centrados en los resultados.
- Mejorar el acceso del paciente.
- Crear una coalición sobre vacunas.
- Acelerar la comercialización de terapias innovadoras que abordan necesidades insatisfechas
- Mantener y desarrollar un excelente sistema de IP en Europa
- Avanzar la agenda comercial inteligente de Europa
- Fomentar la adopción del nuevo diseño de ensayos clínicos con el apoyo de herramientas digitales.
- Apoyar un marco legal flexible para las asociaciones público-privadas en salud

- Lanzar un nuevo diálogo estratégico sobre los sistemas de salud y las ciencias de la vida en la UE.

Establecer infraestructuras y armonización regulatoria para avanzar en evidencia del mundo real (EMR) en oncología

Marta Riesgo

El Global, 26 de julio de 2019

<https://www.elglobal.es/industria-farmaceutica/establecer-infraestructuras-y-armonizacion-regulatoria-para-avanzar-en-rwe-en-oncologia-CX2198361>

La patronal europea marca una serie de pautas para avanzar en datos del mundo real (DMR) en oncología.

En los últimos años el sector farmacéutico ha insistido en informar del valor que los datos, sobre todo los referentes a vida real, pueden aportar para avanzar en el tratamiento de distintas enfermedades. Aunque los países europeos han avanzado en este sentido, la patronal de la industria farmacéutica innovadora europea, Efpia, alerta de la necesidad de poner el foco en varios aspectos que permitan aprovechar todo este potencial.

Concienciar a la población, construir infraestructuras, establecer regulaciones específicas o desarrollar competencias son algunos de los aspectos fundamentales que la patronal ha identificado en su informe *The oncology data landscape in Europe*, que busca orientar al sector en general de los gaps que impiden avanzar en el abordaje oncológico.

El estudio identificó más de 1.100 fuentes de datos oncológicos en toda Europa. Sin embargo, señala la patronal, aunque estos contienen una gran cantidad de información valiosa, estas fuentes de datos “no proporcionan información sobre cómo se trata a los pacientes con cáncer en la actualidad”. El acceso a los datos del mundo real, explican, puede ayudar no solo a identificar variaciones en la atención oncológica, sino, por ejemplo, a expandir y acelerar el acceso a los ensayos clínicos.

El informe de la patronal analizó 230 políticas sobre el intercambio de datos a nivel europeo y, aunque encontraron puntos de encuentro, sobre todo en materia regulatoria referente a políticas de privacidad, no se percibe alineación sobre la importancia de estas políticas o sobre cómo abordar las mismas.

Una alineación que debe realizarse, según la Efpia, de forma coordinada con todos los agentes de la cadena sanitaria europea, tanto pacientes como entidades públicas y privadas. Esta colaboración, dice la patronal, “será clave para afrontar los diferentes desafíos”.

El primer desafío identificado se refiere a la necesidad de una mayor concienciación. “Dado el conocimiento limitado y los conceptos erróneos sobre los datos sanitarios, el primer paso es garantizar que los ciudadanos, los pacientes y todas las partes interesadas en la atención sanitaria sean conscientes de los beneficios que aporta utilizar y compartir los datos en oncología”, señala el informe. Para ello, apuesta por la adopción de campañas de concienciación que acerquen estos beneficios a la población.

La falta de estándares específicos identifica, según la patronal, otro gran desafío, que no es otro que el de establecer normativas apropiadas y armonizadas en este sentido. “Aunque en los últimos años se ha avanzado, identificamos la necesidad de definir pautas claras, así como las mejores prácticas para trabajar con datos de salud”, señala el informe. En este sentido, apunta a establecer protocolos de privacidad y de acceso o mecanismos de control, entre otros.

Establecer estructuras

En tercer lugar, el informe de la patronal farmacéutica identifica la necesidad de construir infraestructuras. “Se deben establecer las estructuras y el entorno adecuado para respaldar la recopilación y el uso de DMR en oncología”, señala. Esto implica, apunta el informe de la patronal, “establecer un enfoque coherente para gobernar, financiar, gestionar y escalar proyectos de datos de salud en todos los países y partes interesadas”.

El desarrollo de competencias es el último punto abordado en el informe de la Efpia. “Es fundamental desarrollar habilidades de datos clave en todas las industrias y sectores de atención sanitaria, para garantizar que los pacientes, proveedores de atención médica, innovadores y científicos de toda Europa estén equipados, y puedan aprovechar al máximo los datos de salud”, puntualizan desde la patronal farmacéutica.

Preparación: recomendaciones para el acceso oportuno a medicamentos de terapia avanzada (ATMP) en Europa
(*Getting ready: Recommendations for timely access to advanced therapy medicinal products (ATMPs) in Europe*)
Alliance for Regenerative Medicine, 2019
<http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/07/ARM-Market-Access-Report-FINAL.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos

Prefacio

Los medicamentos de terapia avanzada (MTAs, en inglés Advanced therapy medicinal products ATMP) tienen el potencial de ofrecer soluciones que cambian la vida de pacientes con pocos o ningún tratamiento alternativo. Sin embargo, su complejidad y relativa novedad presentan desafíos para garantizar que estas terapias lleguen a quienes las necesitan. Este informe proporciona una visión general de las características y beneficios de los MTAs, y el mercado regulatorio actual y los marcos de acceso en seis países europeos: Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y el Reino Unido. También identifica obstáculos para la adopción y hace recomendaciones de políticas a nivel de la UE para abordar esos desafíos.

El informe reúne las opiniones de varios responsables políticos y expertos europeos, organizaciones miembro de la Alianza para la Medicina Regenerativa (Alliance for Regenerative Medicine ARM) y otras partes interesadas. El informe fue financiado por ARM.

Nota: Los medicamentos de terapia avanzada incluyen terapias celulares, terapias genéticas y productos de ingeniería tisular

Proceso del proyecto: un enfoque integral

El informe se basa en una extensa investigación sobre el entorno para los MTAs en Europa, que incluye:

- Una revisión bibliográfica específica sobre temas relacionados con los desafíos para el acceso del paciente, métodos HTA y modelos de pago innovadores;
- Una reunión de la junta de expertos, celebrada en París en septiembre de 2018, que reunió a académicos, especialistas en tecnología de la salud, inversores y otras partes interesadas;
- Entrevistas a expertos;
- Una reunión de las partes interesadas, celebrada en Bruselas en abril de 2019

Nota: Puede leer (en inglés) el informe completo en el enlace que aparece en el encabezado

Holanda. El Ministro de Salud de Holanda escribe una carta pública a las grandes farmacéuticas y amenaza con nombrarlas y avergonzarlas (*Dutch Minister of Health writes open letter to pharma, threatens to name and shame*)

Ellen 't Hoen

Medicine Law and Policy, 28 de agosto de 2019

<https://medicineslawandpolicy.org/2019/08/dutch-minister-of-health-writes-open-letter-to-pharma-threatens-to-name-and-shame/>

Traducido por Salud y Fármacos

"Estimado Pharma", escribe el Ministro de Salud holandés, Bruno Bruins en una carta abierta en el periódico Volkskrant, "La semana pasada me llamaron la atención dos mensajes de la prensa. Uno era positivo: dos medicamentos oncológicos nuevos e importantes se han incluido en el paquete básico (de cobertura). La segunda noticia es preocupante: el precio de la atención médica es cada día más inasequible para más y más holandeses" [en Holanda los servicios médicos públicos no cubren los medicamentos como lo hacen en otros países europeos]

Bruins menciona el hecho de que los tratamientos con un precio de más de €100.000 ya no son algo raro. Para mostrar lo que está por venir señala un tratamiento de €2 millones, Zolgensma, para una enfermedad muscular rara. "Lo que me molesta particularmente", escribe, "es que no se nos permita saber por qué tenemos que pagar tanto. Simplemente no tenemos ninguna explicación, no tenemos idea de cómo se determinan los precios". Critica a las empresas por no asumir su responsabilidad de garantizar que la atención médica siga siendo asequible y, en particular, se encara con las empresas que aumentan los precios de sus medicamentos no "porque tienen que hacerlo, sino porque pueden".

La carta es parte de los preparativos del ministro para una reunión con una compañía aún no identificada que ha aumentado el precio de uno de sus productos a aproximadamente €150.000. El ministro está exigiendo a la compañía una explicación por esta subida de precios, así como la divulgación pública de esta explicación. Amenaza con nombrar y avergonzar a la empresa si no lo hace. (Algunos especulan que se trata de la compañía Leadiant).

Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, el grupo de presión de la industria farmacéutica en Holanda tuiteó que sus miembros niegan ser esa empresa que describe el ministro. BIO Holland, que representa a la industria biotecnológica, bajo el título poco serio "Bruno sea cariñoso" también se sintió molesta, pero

después planteó algunas preguntas interesantes: “¿Qué implica exactamente esa transparencia? ¿Qué solicitas? ¿Cuántos detalles necesitas? ¿Cuándo te quedarás satisfecho? ¿Y cuándo encuentras una explicación de las farmacéuticas realmente aceptable? En resumen: ¿qué condiciones y criterios deben cumplir exactamente nuestros precios para obtener el codiciado sello de "responsabilidad social"?”

Estas son preguntas interesantes, y puede sorprender a algunos que al responderlas no estemos en territorio completamente desconocido. Por ejemplo, las normas de la UE sobre medicamentos huérfanos permiten solicitar la designación de producto huérfano cuando se espera que el retorno a la inversión sea insuficiente para justificar la inversión necesaria. Para corroborar la afirmación de que el rendimiento esperado de la inversión es insuficiente, el reglamento incluye una lista con toda la información necesaria para realizar esa evaluación. Esta lista incluye datos sobre los costos de desarrollo, producción y comercialización pasados y futuros, detalles de las subvenciones e incentivos fiscales recibidos, y una estimación y justificación de los ingresos futuros esperados. Un aviso de la Comisión Europea indica además que la evaluación se realizará "... en base a todos los costos de desarrollo pasados y futuros y a todos los ingresos esperados".

Estos requisitos podrían guiar las demandas de transparencia del ministro y ayudar a formular una "norma de suficiencia" para establecer precios justos de medicamentos y reducir los que no pueden justificarse. Es probable que a nivel europeo se requieran nuevas regulaciones, y la revisión en curso de los incentivos farmacéuticos ofrece una vía para hacer exactamente eso. El ministro ya ha forjado alianzas con otros países de la UE para abordar los altos precios de los medicamentos. Esta alianza también debería tener en cuenta los cambios legislativos que son tan necesarios. Como escribe el ministro, los precios aumentan no porque "tienen que hacerlo sino porque pueden". En otras palabras, porque las reglas lo permiten. Tal vez ha llegado el momento de reescribir algunas de estas reglas.

Holanda. Bruins pide a los países durante la cumbre de la ONU: luchen contra los precios demasiado altos de los medicamentos

Gobierno Nacional de Holanda, 23 de septiembre de 2019
<https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2019/09/23/oproep-bruins-aan-landen-tijdens-vn-top-strijd-mee-tegen-te-hogemedicijnrijzen> (documento en holandés)

Traducido por Salud y Fármacos

El ministro Bruno Bruins (Ministro de Atención Médica y Deportes) ha pedido a los países de todo el mundo que participen en la Iniciativa Internacional para Examinar el Futuro (International Horizon Scanning Initiative). Hizo este llamamiento en la cumbre de las Naciones Unidas en Nueva York.

La iniciativa que ha iniciado Holanda y otros países comenzará oficialmente el próximo mes, y su objetivo es que los medicamentos sean asequibles. Al examinar prontamente los nuevos medicamentos en desarrollo y cuán efectivos podrían ser, los países colaborarán en la génesis de este conocimiento y los niveles nacionales podrían anticipar la comercialización de estos

medicamentos oportunamente. El objetivo es que se pueda acceder más rápidamente a estos medicamentos a precios aceptables. Por ejemplo, las negociaciones de precios, posiblemente por parte de los países colaboradores, podrían comenzar antes y se podrían lograr ahorros sustanciales.

El ministro Bruins solicitó mayor cooperación internacional durante un discurso en la reunión de líderes mundiales en la ONU. La atención médica asequible y garantizada para todos es uno de los temas principales que los países están discutiendo bajo el liderazgo de la ONU, y una parte sustancial son los medicamentos asequibles. La buena atención médica no sería posible sin medicamentos asequibles.

El ministro Bruins abogó por mayor transparencia por parte de las farmacéuticas sobre la forma de determinar los precios de sus medicamentos, y pidió a los países que se unan a la Iniciativa Internacional, organizada por Holanda y Bélgica.

Varios países europeos, incluyendo Luxemburgo y Austria, ya han indicado que desean participar. Suecia y Canadá también expresaron recientemente una actitud positiva hacia la participación. El ministro discutió el tema de los precios excesivos de los medicamentos con representantes de EE UU, Corea del Sur y Reino Unido en Nueva York.

El ministro Bruins explicó: "Aprovecho todas las oportunidades para mantener la importancia de que los medicamentos tengan precios asequibles y justos en la agenda política. Muchos líderes mundiales están presentes aquí en Nueva York, por lo que es un sitio perfecto para solicitar la cooperación internacional para organizar una respuesta mundial, y poner presión a las empresas farmacéuticas. Estas grandes compañías operan a nivel mundial, a menudo tienen poca o ninguna competencia y a veces pueden cobrar precios absurdos por sus medicamentos patentados. Necesitamos desesperadamente cada euro para mantener la atención médica asequible y accesible, ahora y en el futuro. Estoy luchando por esto todos los días, tanto en Holanda como en otros países".

Resistencia a los antibióticos

En Nueva York, Bruins también pidió mayor cooperación en el área de la resistencia a los antibióticos y discutió esto con varios ministros de otros países. El aumento mundial de la resistencia a los antibióticos es una amenaza para la salud. Holanda, en junio de 2019, organizó una conferencia ministerial internacional para mantener este tema en la agenda política. La cooperación internacional también es crucial en esta área para impedir la agudización de este problema, ya que estas bacterias no respetan fronteras.

Analgésicos fuertes

El ministro Bruins tuvo una conversación con los directores de políticas de Nueva York sobre los opioides. EE UU tiene un gran problema con analgésicos potentes, altamente adictivos. Se prescriben en exceso y cuando se utilizan por largos periodos de tiempo el riesgo de adicción es grande. En EE UU, cientos de miles de personas han muerto por sobredosis. En Holanda, su uso también ha aumentado considerablemente en la última década. Mientras tanto, los médicos generales y los especialistas médicos han ajustado sus pautas de prescripción de modo que los analgésicos se recetan menos y por períodos de tiempo más

cortos. Bruins quiere limitar el uso innecesario de analgésicos fuertes tanto como sea posible, para que Holanda no tenga la experiencia de EE UU.

El NICE y el NHS pilotarán un modelo innovador para luchar contra las AMR

M. R. Madrid

ElGlobal.net, 12 de julio de 2019

<https://www.elglobal.es/industria-farmaceutica/reino-unido-adelantara-el-pago-de-antibioticos-para-potenciar-la-i-d-JL2184694>

Reino Unido ha vuelto a demostrar que se sitúa a la cabeza en su lucha contra la resistencia antimicrobiana. Y lo hace esta vez con la puesta en marcha de un plan piloto que busca potenciar la investigación y desarrollo por parte de las compañías de nuevos antibióticos. Para ello, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud (NICE) y el NHS ponen en marcha el primer modelo de pago de estilo de “suscripción” del mundo con el objetivo de asegurar la rentabilidad de las innovaciones que llegan en este campo.

En concreto, con este nuevo modelo se pagará por adelantado a las compañías farmacéuticas el acceso a los medicamentos en función de su utilidad para el NHS. “Esto hará que sea más atractivo para las empresas invertir los aproximadamente 1.000 millones de libras que cuesta desarrollar un nuevo medicamento, ya que pueden estar seguros de que recibirán un pago por el antibiótico, aunque se pueda almacenar para reservas”, ha explicado la autoridad sanitaria británica a través de un comunicado. Actualmente, a las compañías farmacéuticas se les paga por el volumen de antibióticos vendidos. El nuevo esquema serviría también para animar la I+D privada en un momento en el que el consumo se está viendo frenado por las políticas del NHS para fomentar un uso racional de los antibióticos.

“No hay mayor amenaza para la salud global que las infecciones resistentes a los antibióticos; sin embargo, no se han descubierto nuevas clases importantes de estos medicamentos desde la década de los 80”, ha asegurado el secretario de Salud y Asistencia Social, Matt Hancock. El objetivo principal que se marca su administración no es otro, ha dicho, que luchar contra “las superbacterias”.

Por su parte, la ministra de Salud británica, Nicola Blackwood, ha apuntado a la importancia de un proyecto al que, dijo, deberían adherirse el resto de los países. “Este proyecto es un paso importante, pero solo abordará la problemática global si otros países hacen lo mismo, por eso queremos involucrar a tantos como sea posible y compartir nuestro aprendizaje de este trabajo”, ha apuntado.

Apoyo de la industria

El anuncio de este nuevo modelo innovador ha sido muy bien acogido por la patronal de la industria innovadora británica (ABPI, por sus siglas en inglés). “El anuncio es un ejemplo de cómo el Reino Unido puede liderar al mundo en esta lucha y esperamos que nos acerque más a solucionar los problemas que han obstaculizado la inversión en la investigación de antibióticos durante tanto tiempo”, ha explicado Sheuli Porkess, director ejecutivo de Investigación, Medicina e Innovación de la ABPI.

“Nuestros miembros están listos para comenzar —ha puntualizado Porkess—, y cuanto antes tengamos este piloto en funcionamiento, antes podremos aplicar lo que encontremos a otros antimicrobianos en desarrollo”.

El anuncio de este nuevo modelo supone un paso más dentro del plan de acción nacional puesto en marcha en enero por el Gobierno británico —AMR 2040— que busca dar respuesta a esta amenaza global.

De hecho, para 2050, si no se adoptan medidas, hasta 10 millones de personas podrían perder la vida cada año a causa de las resistencias antimicrobianas. Además, la economía corre el riesgo de hundirse a un nivel “catastrófico”, como ocurrió en la crisis de 2008, empujando a 24 millones de ciudadanos a la pobreza extrema, tal y como apunta un informe reciente de Naciones Unidas elaborado junto a varias agencias internacionales y expertos.

La desconfianza frustra la cooperación entre la industria y el NHS en el Reino Unido: informe (*Distrust is frustrating U.K.*

NHS-industry cooperation: report)

Nick Paul Taylor |

Fierce Pharma, 19 de junio de 2019

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/distrust-frustrating-u-k-nhs-industry-cooperation-report>

Traducido por Salud y Fármacos

El Servicio Nacional de Salud (NHS) de Gran Bretaña y la industria farmacéutica no colaboran de manera efectiva, según un informe que involucra a personas de ambos estamentos. El informe (<https://www.abpi.org.uk/media/6978/abpi-confed-ambition-for-collaboration-final-approved-version.pdf>) cita, entre las barreras que limitan las colaboraciones intersectoriales efectivas, a la desconfianza.

La Confederación NHS, un organismo para los proveedores de servicios de salud del Reino Unido y el grupo de comercial farmacéutico ABPI elaboraron juntamente el informe hablando con personas que trabajan en el NHS y en la industria farmacéutica. Las conversaciones identificaron barreras duras y blandas para lograr una colaboración efectiva.

Los problemas difíciles incluyen la falta de recursos sostenibles para colaboraciones y que el NHS está configurado para tratar asuntos inmediatos, no para explorar modelos futuros. Otras personas identificaron la dificultad para ampliar los proyectos [a otras áreas geográficas u a otros beneficiarios] como una barrera dura clave, argumentando que el NHS se ha involucrado en una gran cantidad de programas locales exitosos, pero luego no logró difundirlos a todo el país.

A pesar del nombre, los problemas blandos pueden ser aún más difíciles de solucionar. El informe dice que algunos organismos del NHS han recibido órdenes “de los líderes locales de no interactuar con la industria”, además de la evidencia de que algunos proveedores de atención médica desconfían de las compañías biofarmacéuticas, en parte porque creen que las empresas priorizan las ganancias sobre los pacientes. Los casos de malas prácticas que dan crédito a esta perspectiva empañan a toda la industria.

Este conjunto diverso de barreras significativas ha llevado a que los proyectos no puedan despegar y a que cuando se implementan no cumplan con las expectativas.

"En el pasado, las partes interesadas de la industria y del NHS se han sentido frustradas por el tiempo que tardan en acordar colaboraciones, por las preocupaciones por la gobernanza y las dificultades para alinear las necesidades del sistema con las ofertas de la industria", escribió Mike Thompson, director ejecutivo de ABPI, en el preámbulo del informe.

El informe identificó más de 10 acciones que el NHS y la industria deberían emprender para mejorar la situación. La lista está encabezada por un llamado a los principales líderes del NHS para dar "una señal clara" de que participar con la industria de las ciencias de la vida es fundamental para la mejora del sistema de

salud de Reino Unido. Hay evidencia de que partes del NHS son receptivas a ese mensaje.

Niall Dickson, director ejecutivo de la Confederación NHS, escribió: "Necesitamos hacer más y hacerlo a escala. No todos están de acuerdo con la idea de que la colaboración con la industria y la investigación es crítica para la misión del NHS, y sigue existiendo el peligro de que esta actividad se vea como "algo que está bien" en lugar de "imprescindible".

Dickson quiere que la Confederación NHS trabaje con sus miembros y la industria para "lograr un cambio radical en la relación entre el servicio de salud y sus proveedores". Sin embargo, las barreras suaves identificadas en el informe sugieren que puede ser difícil alentar el cambio de arriba hacia abajo. Otras recomendaciones, como el llamado para que el NHS comunique mejor los proyectos exitosos, podrían ayudar a reducir la desconfianza y las percepciones erróneas.

EE UU y Canadá

Canadá. Nuevas regulaciones permiten controlar el precio de los medicamentos y la reacción de la industria

Salud y Fármacos, octubre 2019

En Canadá la atención médica es universal pero no cubre los medicamentos recetados, y aunque limita los precios de los medicamentos, Canadá gasta más que otros países de altos ingresos excepto EE UU, Suiza y Alemania. Según un panel asesor del gobierno uno de cada 10 canadienses no puede comprar sus recetas [1].

| Gasto en medicamentos | |
|------------------------------|----------------------------|
| | US\$ por persona (2017) |
| EE UU | 1.200,0 |
| Suiza | 963,2 |
| Alemania | 822,6 |
| Canadá | 805,8 |

Source: Organisation for Economic Co-operation and Development; Health Canada

El pago de los medicamentos es complejo, hay planes públicos y privados. La cobertura de medicamentos de venta con receta se obtiene a través de una variedad de planes públicos y privados; el sistema está descentralizado y cada jurisdicción tiene programas diferentes.

A continuación, resumimos tres noticias que Allison Martell ha escrito para Reuters explicando la innovación que el gobierno de Canadá ha aprobado para reducir los precios de los medicamentos y las reacciones de la industria farmacéutica.

Un cambio radical

El gobierno anunció a finales de agosto las regulaciones finales de la mayor reforma al régimen de precios de medicamentos de Canadá desde 1987. De acuerdo con los planes, se reducirían los precios de medicamentos bajo patentes que son mucho más altos que en la mayoría de los países, en miles de millones: en una década se estima que ahorraría a los canadienses C\$13.200 millones (US\$10.000 millones).

Las regulaciones están basadas en gran medida en un borrador de diciembre de 2017. La demora llevó a especular que la oposición de la industria conseguiría descarrilar el intento de cambio.

En una entrevista, Ginette Petitpas Taylor, ministra de salud comentó: "Con estas regulaciones estamos dando el mayor paso en una generación para reducir el precio de los medicamentos en Canadá al avanzar". Según la ministra las nuevas reglas sentarían las bases para un nuevo programa nacional de medicamentos.

La Asociación Canadiense de Seguros de Vida y Salud calificó las regulaciones como "un paso crucial para reducir los gastos de los medicamentos recetados para todos los canadienses". La provincia de Columbia Británica también aplaudió la medida y dijo en un comunicado: "La gente en C.B. y en todo Canadá ahora están mejor protegidos contra los precios excesivos de medicamentos que establecen por los fabricantes".

El profesor de la Universidad de Columbia Británica, Steve Morgan, que estudia el acceso a los medicamentos y ha abogado por un nuevo programa nacional de medicamentos, calificó las reglas de "un paso adelante audaz. Ahora la parte difícil: implementación, con todos los detalles sobre cómo se aplicarán las reglas; y, sin duda, desafíos legales de la industria", escribió en un tuit.

Las regulaciones otorgan nuevos poderes a la Junta de Revisión de Precios de Medicamentos Patentados (PMPRB), que establece los precios máximos de los medicamentos. La Junta cambiará la lista de países que se utilizan para determinar los precios en Canadá dejando de incluir EE UU y Suiza, donde los precios son más altos. Este cambio podría afectar a los medicamentos que ya están en el mercado. También considerará el costo/eficacia de los medicamentos y se medirá por primera vez años de vida ajustados por calidad.

La regulación exigirá que los fabricantes de medicamentos comuniquen a la PMPRB los descuentos confidenciales que hace en otros países como es el caso al NICE de Reino Unido.

Las nuevas reglas se publicaron en un registro oficial y entrarán en vigor el 1 de julio de 2020. Inicialmente se esperaba que entrara en vigencia en enero, las regulaciones se retrasaron para que el gobierno pudiera revisar los comentarios. La regulación se aplicará solo a los medicamentos aprobados por Health Canada.

Hasta ahora, los fabricantes de medicamentos han establecido sus precios de lista en las pautas publicadas por la agencia. Cuando hay desacuerdo, el personal de la PMPRB podía desafiar a los fabricantes de medicamentos en un tribunal interno. La mayoría de los casos se resolvían pero si este no era el caso las apelaciones legaban a la corte federal pudiendo llegar hasta la Corte Suprema de Canadá. Con las nuevas regulaciones vienen nuevas pautas y el potencial para nuevos desafíos judiciales.

La oposición esperada de la industria

Nada más anunciarse las nuevas regulaciones, cinco compañías farmacéuticas dijeron que habían presentado una queja en un tribunal canadiense cuestionando la constitucionalidad de las nuevas regulaciones para determinar los precios de los medicamentos protegidos por patente, entablando una pelea con el gobierno federal antes de las elecciones del 21 de octubre.

Las oficinas canadienses de las compañías estadounidenses Merck, Janssen de Johnson & Johnson, Bayer AG, y Boehringer Ingelheim de Alemania, y Servier Inc. de Francia presentaron la queja en el Tribunal Superior de Quebec

Merck Canadá en un comunicado dijo que la nueva reglamentación "retrasará y limitará el acceso de los canadienses a los nuevos medicamentos innovadores".

Janssen se hizo eco de las preocupaciones de Merck Canadá, y agregó que las provincias ya habían adoptado políticas para controlar los costos de los medicamentos patentados.

Las cinco empresas dijeron el viernes, en comunicados de prensa separados, que, en Canadá, las 10 provincias siempre han tenido la autoridad para regular los precios de los medicamentos, no el gobierno federal.

A primeros de septiembre Innovative Medicines Canada (IMC), el principal grupo de presión de la industria farmacéutica de Canadá, junto con 16 de sus compañías miembros entre ellas AbbVie, Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis y Pfizer, presentaron una demanda para bloquear las nuevas regulaciones que reducirían los precios de los medicamentos patentados. Utilizando la ley general de patentes argumentan que Canadá no puede usar las regulaciones para "alterar fundamentalmente" el papel de su regulador federal de precios de medicamentos.

“No entraríamos en esto a la ligera. La industria vive y respira salvando vidas, pero para hacerlo requiere un modelo comercial viable”, dijo la presidente de IMC, Pamela Fralick, en una entrevista. "Canadá no está creando un entorno sostenible para los medicamentos innovadores".

Fralick dijo que la industria había estado tratando de trabajar con Health Canada para encontrar alternativas políticas a la propuesta durante casi dos años. También afirmó que los fabricantes de

medicamentos asumen muchos riesgos en el proceso de crear estos medicamentos. Nuestra preocupación es que globalmente, se decidirá que los medicamentos no se comercializarán en Canadá”.

IMC ha afirmado, lo que la industria no se cansa en repetir sin presentar ningunos datos, que si bajan los precios de los medicamentos nuevos, podrían comercializarse tarde o no comercializarse en Canadá, y que la política desalentará la inversión en Canadá. El gobierno recordó en muchos países con precios más bajos de medicamentos la industria farmacéutica ha hecho inversiones mayores que en Canadá, y el acceso a medicamentos es semejante o mejor que en Canadá.

Douglas Clark, director ejecutivo de la PMPRB, en una conversación con los periodistas comentó: "Anticipamos un aumento considerable de litigios, al menos inicialmente, a medida que los dueños de las patentes prueban la validez de las nuevas regulaciones. "Es de esperar cada vez que se cambian significativamente las reglas".

El efecto carambola

La industria siempre ha temido que los cambios regulatorios que les afecta negativamente en un país se propaguen a otros. Esto lo hemos visto en América Latina. Para las farmacéuticas el impacto de los cambios en Canadá sería mucho mayor si EE UU, el mercado de medicamentos más importante del mundo, el que general las mayores ganancias a la industria, decide importar medicamentos de Canadá o incluir a Canadá entre los países cuyos precios de medicamentos pueda usar para determinar sus precios.

La administración de Trump dijo en julio que permitiría a los estados de EE UU y a otras entidades iniciar programas piloto para importar medicamentos de Canadá. La administración también está considerando vincular lo que paga por medicamentos bajo el programa Medicare, un seguro federal de salud para los estadounidenses mayores de 65 años, a los precios en otros países de altos ingresos en los que estaría incluido Canadá.

Reuters informó en febrero que los grupos de presión farmacéuticos habían tratado de evitar las reformas canadienses con una oferta de reducir sus ingresos en C\$8.600 millones (1US\$=C1,31) durante 10 años, congelar los precios o reducir el costo del tratamiento de las enfermedades raras. De momento no han podido llegar a un acuerdo

Referencias

1. Natalie Obiko Pearson, Marina Stanley. Trudeau's drug-price overhaul is set to cost drugmakers billions. Bloomberg, 6 de septiembre de 2019. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2019-09-06/trudeau-s-drug-price-overhaul-is-set-to-cost-drugmakers-billions>

Fuentes originarias

1. Allison Martell. Canada enacts drug price crackdown, in blow to pharmaceutical industry. Revisores: Denny Thomas, Nate Raymond y David Gregorio. Reuters, 9 de agosto de 2019. <https://www.reuters.com/article/us-canada-pharmaceuticals-idUSKCN1UZ0XH>
2. Allison Martell. Companies file suit in Canada challenging new rules to lower drug prices. Reuters, 23 de agosto de 2019. <https://www.reuters.com/article/us-canada-pharmaceuticals/merck->

[canada-says-new-drug-price-regulations-are-unconstitutional-idUSKCN1VD21M](https://www.reuters.com/article/us-canada-pharmaceuticals/drugmakers-file-second-court-challenge-to-canadas-new-drug-price-rules-idUSKCN1VD21M)

3. Allison Martell, Drugmakers file second court challenge to Canada's new drug price rules. *Reuters*, 6 de septiembre de 2019. Editado por Denny Thomas y Dan Grebler <https://www.reuters.com/article/us-canada-pharmaceuticals/drugmakers-file-second-court-challenge-to-canadas-new-drug-price-rules-idUSKCN1VR276>

ICER, durante años, ha criticado los precios de las farmacéuticas, pero ahora la industria quiere cooperar

(ICER's blasted pharma pricing for years, but now drugmakers are 'rolling up their sleeves' to cooperate)

Eric Sagonowsky

FiercePharma, 10 de septiembre de 2019

<https://www.fiercepharma.com/pharma/icer-s-blasted-pharma-s-pricing-for-years-but-now-drugmakers-are-rolling-up-their-sleeves-to>

Traducido por Salud y Fármacos

Praluent (alirocumab), el medicamento de próxima generación para el colesterol, de Sanofi y Regeneron nunca estuvo a la altura de las expectativas iniciales, en parte por su precio. Su costo dio a los pagadores petrificados. Incluso antes de que su competidor, el PCSK9 de Amgen, obtuviera la aprobación de la FDA en 2015, los gerentes de beneficios de farmacia (Pharmacy Benefit Managers PBM,) hicieron saltar las alarmas sobre los cientos de miles de millones que la nueva clase PCSK9 podría costar al sistema de salud.

Pero los pagadores no fueron los únicos que criticaron los costos después de que se lanzaran los medicamentos con precios superiores a US\$14.000. El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, por sus siglas en inglés) acaba de comenzar a evaluar nuevos medicamentos y dijo que para que fuera rentable, las compañías tenían que reducir sus precios en dos tercios.

Sanofi y Regeneron respondieron. ICER había subestimado los riesgos cardiovasculares que enfrentaban los pacientes, dijeron los socios, y solo ese factor resta valor a Praluent. El proceso de ICER no fue transparente, su estimación de los costos generales de la clase PCSK9 fue "poco realista" y su informe ignoró el "valor y riesgo de la innovación", argumentaron. Amgen arrojó su propia letanía de quejas.

Fue solo el comienzo de ese tira y afloja. De 72 tratamientos evaluados desde que ICER comenzó su programa de revisión de costo-efectividad, el grupo ha respaldado el precio de solo 21, según un cuadro compilado por analistas de Bernstein. Desde entonces, ICER ha publicado informes que avalan el precio de dos de siete medicamentos, es decir que ha endosado un total de 23 medicamentos de 79 revisiones. Todavía está esperando las decisiones de precios para tres medicamentos, por lo que la cifra de aprobación podría subir.

Los fabricantes de medicamentos se opusieron públicamente a los veredictos sobre sus productos docenas de veces. Los defensores de Pharma acusaron al grupo de trabajar para las compañías de seguros, y los PBMs, que a veces han elogiado el trabajo de ICER, no hicieron mucho para disipar esa idea.

Pero sucedió algo curioso: surgieron signos de cooperación. ICER no solo reconsideró sus evaluaciones para incorporar las

preocupaciones de la industria farmacéutica; sino que algunos fabricantes de medicamentos se acercaron. Y algunos de los productos que inicialmente no respaldaban, ahora sí lo hacen, incluyendo Praluent para tratar a pacientes de alto riesgo con colesterol alto.

Más tarde, Sanofi y Regeneron se acercaron a ICER para hablar sobre precios antes de lanzar su nuevo fármaco de grandes ventas Dupixent. De hecho, en los últimos dos años, muchas compañías han estado "trabajando" para participar en las revisiones del valor de los medicamentos que hace ICER, dijo David Whitrap, su vicepresidente de comunicaciones y divulgación.

ICER todavía tiene sus críticos, por supuesto. Pero nos guste o no, como el precio de los medicamentos es un tema importante en las elecciones de 2020, no hay nada que indique que el grupo vaya a dejar de jugar como auditor auto-designado de rentabilidad.

Origen de ICER

ICER surgió en 2015, como una incomodidad para el sector farmacéutico tras obtener una subvención de US\$5,2 millones de la Fundación Arnold y lanzar un programa para analizar los nuevos precios de los medicamentos. De repente, la organización, que había estado evaluando todo, desde técnicas quirúrgicas hasta psicoterapia para la depresión, estaba profundizando en la industria farmacéutica. Solo unos meses después, dio a conocer su evaluación de los precios de los PCSK9. A esta le seguirían docenas de evaluaciones.

ICER cronometra sus revisiones de medicamentos en torno a las fechas de aprobación de la FDA, porque es cuando hay que tomar decisiones sobre los precios y la cobertura, dijo Whitrap. La primera parte de cada informe compara los beneficios clínicos de un tratamiento con los tratamientos existentes.

Luego, los expertos se centran en la rentabilidad. Y aunque algunos medicamentos nuevos tienen un precio acorde con los beneficios, dijo, otros precios son totalmente independientes de su eficacia.

El análisis de Bernstein muestra que, a lo largo de los años, ICER ha evaluado medicamentos para más de dos docenas de enfermedades, incluyendo 14 medicamentos para la esclerosis múltiple. Solo uno de los medicamentos para la esclerosis múltiple fue considerado costo-efectivo por parte de ICER, la Lemtrada de Sanofi, pero en general, un poco más de una cuarta parte de los tratamientos evaluados obtuvieron su respaldo después de las evaluaciones.

Whitrap calcula que, en parte debido a los recortes de precios de algunos medicamentos y a los cambios en los métodos de evaluación de ICER, es decir el uso de los precios después de aplicar los reembolsos en lugar de los precios de lista, el número de medicamentos considerados rentables se eleva a 30 en lugar de 23. Por ejemplo, según la re-evaluación, Humira, Enbrel y Stelara son rentables para tratar la psoriasis, así como los PCSK9, después de que Amgen, Sanofi y Regeneron redujeran sus precios.

Y mucho antes, antes de recibir la subvención de la Fundación Arnold, ICER consideraba que Sovaldi de Gilead Sciences era rentable para tratar la hepatitis C, al menos a largo plazo.

Además, desde el análisis de Bernstein, el grupo ha aprobado el anticoagulante de Johnson & Johnson, Xarelto y la terapia de lípidos en la sangre Vascepa de Amarin, y criticó la fijación de precios de dos medicamentos para la distrofia muscular de Duchenne: Emflaza de PTC Therapeutics y Exondys 51 de

Sarepta. Todavía está esperando decisiones de precios para dos tratamientos para la alergia al maní y recientemente rechazó Vyondys 53 de Sarepta.

Evaluación ICER de una selección de productos comercializados entre 2017 y 2019. Según ICER, el precio de medicamentos como Aimovig se relaciona con sus beneficios, pero otros como Onpattro son demasiado caros.

| Medicamento | Productor | Precio (US\$) | Precio máximo de ICER |
|-------------------|--------------------|---------------|-----------------------|
| Takhzyro | Takeda | 565.557 | 374.857 |
| Onpattro | Alnylam | 450.000 | 46.488 |
| Spinraza | Biogen | 382.500 | 64.800 |
| Yescarta | Gilead | 373.000 | 524.015 |
| Zejula | GSK | 179.580 | 77.244 |
| Ingrezza | Neurocrine | 75.789 | 11.260 |
| Dupixent (asma) | Sanofi y Regeneron | 38.110 | 14.300 |
| Dupixent (eczema) | Sanofi y Regeneron | 37.000 | 43.726 |
| Spravato | Johnson & Johnson | 32.400 | 25.200 |
| Orilissa | AbbVie | 10.138 | 12.800 |
| Amiovig | Amgen y Novartis | 6.900 | 5.300 |

Fuente: informes ICER. Gráfico realizado con Flourish.

• Nota: Cifras tomadas de las tablas de referencia de precios basadas en el valor de ICER de hasta US\$150.000 por año de vida ajustado por calidad AVAC ganado. Los precios son anuales, excepto Yescarta, que es un tratamiento único. El precio de Spinraza incluye un recargo. El precio de Zejula se obtuvo a partir de la cifra mensual. El precio neto de Aimovig se estimó en US\$5.000 por año.

Los que están en contra y los detractores

Los medicamentos que no lograron obtener el respaldo de ICER son algunos de los productos de más alto perfil de la industria, incluyendo los tratamientos para la fibrosis quística de Vertex Pharmaceuticals, el nuevo antidepresivo de alta potencia Spravato de J&J y Tresiba, la insulina de próxima generación de Novo Nordisk. Según Bernstein, entre la clase de medicamentos contra el cáncer conocidos como inhibidores PARP, ICER consideró que solo Lynparza, de AstraZeneca y Merck, era rentable para tratar el cáncer de ovario BRCA positivo. Los medicamentos rivales de Clovis Oncology y Tesaro, ahora propiedad de GlaxoSmithKline, no lo fueron.

Que las compañías farmacéuticas hayan ofrecido resistencia no debe extrañar. Pero, quizás sorprenda, que algunas de esas quejas no hayan sido en vano. ICER ha remodelado sus procesos de alguna manera y revisado sus conclusiones a medida que surgen nuevos datos y nueva información sobre precios. Por ejemplo, ICER en 2017 hizo planes para usar estimaciones de descuentos de la consultora SSR Health en sus revisiones. Cuando es posible, ICER basa los cálculos en los costos después de las rebajas (precios netos, en otras palabras) en lugar de en los precios de lista, que en algunos casos son mucho más altos.

ICER también insiste en que no es el precio, sino el valor lo que cuenta. Los medicamentos contra el cáncer CAR-T de Novartis y Kite Pharma obtuvieron el respaldo de ICER a pesar de que los precios se elevaron a los cientos de miles de dólares. "EE UU está obteniendo un enorme valor de los productos farmacéuticos", dijo Whitrap. "Están llegando al mercado tratamientos que realmente están transformando la vida de los pacientes".

Considere la atrofia muscular espinal, una enfermedad de desgaste muscular que ocurre a varias edades y que a menudo hace que los pacientes no puedan caminar o realizar sus funciones cotidianas. ICER inicialmente decidió que Spinraza de Biogen y la terapia génica de Novartis Zolgensma eran demasiado caras comparado con los beneficios que brindaban. Spinraza cuesta US\$750.000 durante el primer año y la mitad de eso en los años siguientes, mientras que Zolgensma cuesta US\$2,125 millones y solo se requiere un tratamiento.

Más tarde, cuando surgieron datos adicionales de Zolgensma, ICER miró los números y cambió de opinión. Dijo que Zolgensma, la medicina más cara del mundo, es rentable.

Por lo tanto, ICER no es anti-innovación, argumenta Whitrap. Más bien dice que el sistema de salud de EE UU solo puede pagar costosas terapias genéticas nuevas como Zolgensma si "dejamos de pagar medicamentos que son ligeramente mejores (que los medicamentos existentes), pero tienen un precio como si estuvieran transformando vidas".

¿Cuál es la definición de 'transformar'?

A veces las compañías individuales atacan las evaluaciones que realiza ICER de sus propios productos. Pero el grupo comercial PhRMA también ha utilizado su propia energía y recursos criticando el proceso del grupo. ¿Entre las críticas frecuentes? Las revisiones de ICER son parciales, se realizan con muy poca divulgación pública y minimizan los beneficios de los medicamentos.

Y la industria no está sola. Después de que la revisión que ICER hizo de los medicamentos para la alergia al maní, que todavía no habían sido aprobados, y cuestionara su rentabilidad, los defensores de los pacientes calificaron el informe como "prematureo"; después de todo, se basó en estimaciones de precios de los analistas, no en los precios reales. Algunos analistas dijeron que estaba "sesgada". Y una de las compañías biotecnológicas involucradas dijo que no logro captar el valor de su medicamento.

La directora senior de política e investigación de PhRMA, Lauren Neves, reconoce que ICER ha hecho algunos cambios que la industria quería. Pero la vigilancia de la rentabilidad aún tiene mucho camino por recorrer para ganar la aprobación de la asociación. PhRMA apoya las evaluaciones del valor de los medicamentos que son "imparciales" y "valoran correctamente la innovación", dijo Neves, pero las revisiones de ICER no "cumplen con ese estándar", dijo.

¿Qué cambiaría Neves? Por un lado, desea que los análisis de ICER incorporen una gama más amplia de los beneficios de los nuevos tratamientos, como el medicamento para un niño que mejora la capacidad de los padres para trabajar. El grupo ha usado algunas medidas no tradicionales antes; por ejemplo, dice Whitrap, los expertos de ICER encontraron que Luxturna de Spark Therapeutics tiene un "valor intermedio" basándose en consideraciones contextuales, no en medidas tradicionales de costo-efectividad.

han advertido que los pagadores podrían usar las revisiones negativas de ICER para limitar el acceso a los nuevos medicamentos, pero Neves no ofreció ningún ejemplo específico. CVS Caremark ha comenzado a permitir que los clientes utilicen el trabajo de ICER en las decisiones de cobertura, pero no respondió a las solicitudes de entrevista.

A los defensores de los pacientes tampoco les gusta la medida de "años de vida ajustados por calidad" que utiliza ICER y otros grupos que analizan la costo-efectividad. La métrica es simplista y discriminatoria, afirman.

PhRMA, por ejemplo, quiere que ICER busque alternativas como un "análisis de decisión multicriterio". Esencialmente, ICER podría establecer algunos parámetros de valor que los pagadores y otros que usan los informes de ICER podrían personalizar; "asignarían peso a diferentes elementos de valor y llegarían a su propia estimación del valor de un tratamiento", escribió Neves en un blog en junio.

La idea abordaría una de las mayores quejas de PhRMA sobre ICER o incluso sobre cualquier organismo que evalúa la rentabilidad. Neves piensa que la autoridad para revisar y respaldar los precios de los medicamentos no debería depender de una sola entidad. "Todos los interesados tienen un papel que desempeñar en la conversación", argumentó.

Según el análisis propuesto por PhRMA, los "elementos de valor" serían mucho más amplios. Por ejemplo, ICER podría evaluar los beneficios de un tratamiento para la familia de un paciente o su efecto dominó en el desarrollo e investigación de fármacos, sus "aportes científicos que pueden contribuir al desarrollo de otros productos", en términos de PhRMA. ICER

también podría tener en cuenta los costos no médicos de renunciar al nuevo tratamiento, como los gastos en el cuidado infantil.

"Tiene el potencial de hacer que la evaluación del valor sea personalizable, transparente y completa, al tiempo que incorpora otros elementos de valor que interesan a los pacientes", agregó Neves en la publicación.

Desacuerdos "constructivos"

ICER sabe que todavía tiene críticos, pero el nivel de resistencia ha cambiado, dijo Whitrap. Cuando el grupo comenzó a hacer revisiones de medicamentos, las empresas a veces defendieron sus precios con argumentos "vagos", dijo. Ahora, están más involucradas en el trabajo, y los desacuerdos son más "constructivos".

Todo tiene una explicación, se imagina. Los fabricantes de medicamentos que obtienen el respaldo de ICER pueden utilizar esta información para negociar la cobertura con los pagadores. Novartis y Amarin, por ejemplo, han promocionado el respaldo de ICER para la terapia génica Zolgensma y el fármaco cardiovascular Vascepa. Amarin dijo que cree que la revisión de ICER subestima los beneficios de Vascepa, pero su respaldo "brinda apoyo adicional para que el seguro médico cubra ampliamente a Vascepa" para los pacientes de alto riesgo que tienen los triglicéridos elevados a pesar de usar estatinas.

"A diferencia de su táctica anterior de esquivar a ICER, ahora la mayoría de los fabricantes se dan cuenta de lo útil que puede ser tener una evaluación favorable de costo-efectividad de ICER", dijo Whitrap.

De hecho, después de rechazar la evaluación inicial de ICER, Sanofi y Regeneron volvieron al grupo cuando publicaron datos de resultados a largo plazo mostrando que Praluent redujo el riesgo de muerte entre los pacientes de alto riesgo en un 29%. Las compañías compartieron los datos bajo un acuerdo de confidencialidad, solicitaron una nueva revisión y cuando ICER obtuvo nuevos números, redujeron el precio del medicamento para que se ajustara al rango recomendado para esos pacientes.

Después de eso, "los pagadores comenzaron a ampliar los criterios de cobertura que anteriormente habían sido notoriamente difíciles para los pacientes y los médicos", dijo Whitrap. Express Scripts dio a conocer un acuerdo para lograr que el medicamento sea más accesible.

Y luego está el biológico Dupixent, de Sanofi y Regeneron para la dermatitis atópica, también conocida como eccema. En lugar de prepararse para los golpes de ICER, después de su lanzamiento solicitaron comentarios y acordaron ponerle un precio que estuviera dentro de un rango recomendado.

Dupixent se comercializó con un precio de aproximadamente US\$37.000 al año después de los reembolsos, dijo Whitrap, que fue un precio "mucho más bajo" de lo que esperaban los analistas de Wall Street. ICER lo aprobó como rentable (aunque luego concluiría que Dupixent no es rentable para tratar el asma).

Una portavoz de Sanofi dijo que la compañía "entiende que las revisiones independientes de sus medicamentos y vacunas, como

las realizadas por ICER, son parte del proceso para ponerlas a disposición de los pacientes". Trabajar con ICER es una de las formas que tienen Sanofi de demostrar que quiere que los productos sean accesibles, dijo.

Pero la compañía tiene su propio proceso interno para evaluar el valor, señaló la portavoz. La compañía "rigurosa y holísticamente" evalúa sus medicamentos y vacunas, teniendo en cuenta sus beneficios clínicos, y también su valor en términos económicos y sociales.

"Hemos estado trabajando con ICER durante varios años, y durante este tiempo hemos sido testigos de cómo ha ido ampliando su proceso de revisión para incluir más oportunidades para que participen las partes interesadas, pero las evaluaciones y conclusiones de ICER son completamente independientes", agregó.

El recorte de precios de Praluent no ha convertido repentinamente a ese medicamento en un éxito de ventas; el rival de Amgen también redujo el precio de Repatha y persiguió a los socios por infracción de patentes en una demanda dura que disuadió a algunos de utilizarlo. Es demasiado pronto para saber si la reciente victoria de Sanofi y Regeneron cambiará las cosas.

Sin embargo, Dupixent va camino de ser un medicamento de grandes ventas, apenas un par de años después de su lanzamiento. Hay muchas razones para eso, incluyendo su eficacia, pero que se haya considerado rentable no lo ha perjudicado.

Rol en la política de precios de los medicamentos

Como el debate sobre el precio de los medicamentos no va camino de desaparecer, el papel de ICER podría seguir creciendo, y en el contexto de otras propuestas que se están considerando, eso podría no ser tan terrible. En una nota a los clientes después de explorar las muchas decisiones de ICER, el analista de Bernstein Ronny Gal escribió en julio que una política de precios de medicamentos que incorpore revisiones de costo-efectividad podría ser una opción "menos mala" para la industria.

Si el sentimiento en contra de la industria farmacéutica empeora, Gal escribió que podía imaginar que la industria aceptaría una posible propuesta de la presidenta de la Cámara de Representantes, Nancy Pelosi, para forzar negociaciones sobre los mejores medicamentos en EE UU. Se espera que el plan incluya estudios de rentabilidad, escribió.

Obviamente, los fabricantes de medicamentos preferirían poder establecer precios sin tener que adivinar, pero un sistema que vincule los precios con las revisiones de costo-efectividad sería mejor para la industria que el Índice Internacional de Precios propuesto por la administración Trump, escribió el analista. Y el Departamento de Salud y Servicios Humanos también ha presentado propuestas para permitir importaciones de menor costo desde Canadá, otra idea a la que se opone la industria farmacéutica. Con el Congreso volviendo a sesionar esta semana, nadie sabe qué propuestas de precios serán más aceptables.

Las revisiones de ICER han generado un animado debate en la industria farmacéutica, y es probable que eso no cambie, aunque las compañías farmacéuticas cooperen con más frecuencia.

Ahora van a hacer algunas evaluaciones de medicamentos de gran éxito, según el plan del grupo para el próximo año.

El grupo lanzó recientemente sus posibles temas de evaluación para 2020, incluyendo el candidato a esclerosis múltiple ozanimod de Celgene, que es uno de los productos clave para que Bristol-Myers Squibb haga la megacompra de esa compañía.

Los combos de VIH rivales de ViiV Healthcare y Gilead también están en la lista, al igual que un grupo de medicamentos en un campo completamente nuevo: la esteatohepatitis no alcohólica. Ese grupo incluye los medicamentos de Intercept Pharmaceuticals, CymaBay y Allergan, y más.

Si eso no suena digno de debate, ICER tiene otros planes que probablemente generen más controversia. El grupo ha dicho que comenzará a examinar los medicamentos más antiguos que más han aumentado de precio, un tema que ha aparecido en innumerables titulares en los últimos años. Claramente, hay un montón de cosas por hacer.

Carta de KEI al Comité de Supervisión de la Cámara de Representantes de EE UU sobre la mala conducta de los NIH y la falta de transparencia (KEI letter to US House oversight committee on NIH misconduct and lack of transparency)

KEI, 22 de julio de 2019

<https://www.keionline.org/31247>

Traducido por Salud y Fármacos

El 22 de julio de 2019, Knowledge Ecology International envió una carta al Comité de Supervisión y Reforma de la Cámara de Representantes de EE UU por la falta de transparencia de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) al conceder licencias exclusivas [1].

Antes de ejecutar una licencia exclusiva para una tecnología médica desarrollada en los NIH con investigación financiada por los contribuyentes, la agencia debe seguir ciertos procedimientos, incluyendo la notificación al público y solicitar sus comentarios a través de un aviso publicado en el Registro Federal.

Desde 2015, KEI ha hecho comentarios a más de 40 licencias exclusivas propuestas por los NIH [2]. La carta de KEI al Comité de Supervisión de la Cámara de Representantes establece cómo nuestros intentos de obtener información básica de los NIH con respecto a las posibles licencias se han tropezado con secretismo y respuestas esquivas, y cómo la mala conducta y la ofuscación de los NIH posiblemente viola la ley y perjudica al público estadounidense.

La carta resume:

- Los antecedentes
- La falta de transparencia de los NIH
 - Alcance de las licencias
 - Años de exclusividad
 - Área geográfica
 - Etapa de I + D que se ha concluido y financiación aportada por los NIH
 - El ensayo de CD30 CAR en mieloma múltiple
 - Información sobre el posible receptor de las licencias

- Consideraciones antimonopolio
- Cómo aplica el NIH los criterios de la Sección 209 y considera los comentarios
- Otro comportamiento problemático por parte de los NIH
 - No proporcionar documentos a KEI durante el período de comentarios
 - No hacer públicos los procedimientos de apelación a los NIH

Puede obtener una copia de la carta en inglés en este enlace:

https://www.keionline.org/wp-content/uploads/KEI_Letter_HouseOversightCommittee_-_NIH_Lack_of_Transparency_22July2019.pdf

Referencias

1. https://www.keionline.org/wp-content/uploads/KEI_Letter_HouseOversightCommittee_-_NIH_Lack_of_Transparency_22July2019.pdf
2. <https://www.keionline.org/nih-licenses>

Cómo la industria farmacéutica, que está siendo atacada todos lados, sigue ganando en Washington (*How pharma, under attack from all sides, keeps winning in Washington*)

Nicholas Florko, Lev Facher

Statnews, 16 de julio de 2019

<https://www.statnews.com/2019/07/16/pharma-still-winning/>

Traducido por Salud y Fármacos

No parece importar los tuites furiosos del presidente Trump, cuán intencionadamente la presidenta de la Cámara de Representantes, Nancy Pelosi, lance una crítica, o cuán astutamente el secretario de salud Alex Azar redacte un cambio regulatorio.

La industria farmacéutica sigue ganando en Washington.

Según los cabilderos y representantes de la industria, solo en el último mes, los fabricantes de medicamentos y el ejército de cabilderos que contratan presionaron a un senador republicano para que no adelantara un proyecto de ley que hubiera limitado algunos de sus derechos de propiedad intelectual. Se las arreglaron para diluir otro antes de agregarlo a un paquete legislativo para reducir los costos de la atención médica. Los cabilderos también convencieron a otro legislador republicano, que una vez que había opuesto rotundamente a las tácticas de la industria para alargar la protección de patentes, a comprometerse públicamente a suavizar su propia legislación sobre el tema, como informó STAT el mes pasado (<https://www.statnews.com/2019/06/21/pharma-win-congress-patents/>).

Incluso fuera del Congreso, encontraron una forma de bloquear quizás el mayor logro de la administración Trump contra la industria en los últimos dos años: un proyecto de regulación que hubiera requerido que las compañías farmacéuticas incluyeran los precios en los anuncios de televisión.

Los fabricantes de medicamentos, para inmiscuirse en el campo minado de la política, han utilizado con éxito a docenas de cabilderos y han dedicado sumas récord para defender sus intereses en las decisiones que toma el gobierno federal. Pero

también están utilizando una estrategia aparentemente nueva: este año, los CEOs de la industria han dirigido sus donaciones a las campañas de un par de legisladores republicanos vulnerables, y luego les han pedido que no alteren el modelo comercial de la industria.

En más de una docena de entrevistas de STAT con una variedad de empleados de la industria, personal del congreso, cabilderos, analistas de políticas y grupos interesados en abaratar los precios de los medicamentos, surge una desconexión inconfundible. A pesar de que Washington ha intensificado sus ataques retóricos a la industria y ha centrado sus esfuerzos de formulación de políticas en controlar los altos precios de los medicamentos, las estrategias de cabildeo y defensa de la industria farmacéutica han impedido que tanto los legisladores como la administración Trump logren avanzar sus estrategias contra los medicamentos de venta con receta.

Las grandes farmacéuticas (Big Pharma) ha reemplazado a las grandes tabacaleras (Big Tobacco), como el poder más brutal de todos agentes poderosos que operan en Washington", dijo el senador Dick Durbin (Demócrta por el estado de Illinois) en un comunicado a STAT. Durbin, quien recientemente vió como la industria se opuso con éxito a su propuesta para restringir algunas de las estrategias de la industria para alargar sus patentes, agregó que "Pharma sigue estafando a las familias y a los contribuyentes estadounidenses gracias a los miles de millones que tiene".

No se puede atribuir todo el éxito a la industria; un Congreso fracturado y la falta de acuerdo entre los asesores de atención médica más importantes del presidente Trump también han hecho su contribución.

Las grandes farmacéuticas, el grupo de cabildeo más grande en el Congreso, declinó hacer comentarios para este artículo. Pero los líderes de la industria discutieron ampliamente en contra de los intentos para controlar los aumentos de precio y la manipulación de las patentes, argumentando que eso podría sofocar irremediamente la innovación médica.

La batalla está lejos de terminar, y los representantes de la industria y los cabilderos rápidamente dicen que lo peor, para ellos, aún está por llegar. Señalan varias iniciativas legislativas en curso, incluyendo las del Comité de Finanzas del Senado, que podrían tener un impacto directo en la forma como establecen los precios en Medicare (<https://www.statnews.com/2019/07/10/trump-advisers-support-cap-price-hikes/>). También están esperando para ver si los demócratas de la Cámara de Representantes pueden cerrar un acuerdo de precios de medicamentos con la Casa Blanca para permitir que Medicare negocie al menos algunos precios de medicamentos. Otra regulación pendiente, que detestan los fabricantes de medicamentos, podría vincular las decisiones de precios de Medicare a un índice de precios internacionales (<https://www.statnews.com/2019/07/05/trump-executive-order-favored-nation/>).

También lamentaron la decisión que la administración Trump tomó la semana pasada de abandonar un cambio de política que habría terminado con los reembolsos de una porción del precio de los medicamentos

(<https://www.statnews.com/2019/07/11/trump-abandons-rebate-rule/>), lo que, según la industria farmacéutica, podría haber dado a los fabricantes de medicamentos más espacio para bajar sus precios voluntariamente.

"¡Nos están matando!", Dijo un cabildero de la farmacéutica a STAT.

Por supuesto, la decisión supuestamente devastadora de la administración Trump de abandonar esa propuesta simplemente mantiene el status quo.

El día de San Valentín, el senador Thom Tillis (republicano por Carolina del Norte) recibió una lluvia de muestras de afecto que es común en Washington: una avalancha de contribuciones a su campaña, muchas de ellas en el límite federal de US\$2.800 para un candidato por donante o US\$5.000 para un comité político afiliado [Hay formar legales de sobrepasar estos límites que una buena parte de la población no conoce o no puede usar, véase a pie de la noticia la nota a].

PhRMA PAC
Cordially Invites you to an Industry Luncheon
WITH
SENATOR THOM TILLIS (R-NC)
Thursday, January 31, 2019
NOON
950 F Street, NW, Suite 300

CONTRIBUTION AMOUNTS: HOST: \$10,000
SPONSOR: \$5,000

Please RSVP to Dana Graham Harris:
202- [REDACTED] OR [REDACTED]@H2CCDC.COM

PLEASE SEND CHECKS TO: TILLIS MAJORITY COMMITTEE
PO BOX 97275/ RALEIGH, NC 27624

Contributions to the Tillis Majority Committee are not tax deductible for federal income tax purposes. Contributions by corporations, foreign nationals and federal government contractors are prohibited

Tillis Majority Committee is a joint fundraising committee on behalf of the Thom Tillis Committee and the Together Holding Our Majority - THOMPAC. Joint fundraising proceeds shall be allocated according to the following formula:

- (i) Contributions shall be split evenly (50% each) for each participating committee up to their respective limits, and
- (ii) Any contribution exceeding the legal amount that may be contributed to any one of the Entities will be distributed to the remaining Entities to the extent permitted by the FECA and according to the allocation method set forth in this Schedule

The allocation formula above may change if any contribution would exceed applicable contribution limits. Federal law requires us to use our best efforts to collect and report the name, mailing address, occupation, and name of employer for each individual whose contributions exceed \$200 in a calendar year.

The legal maximum that an individual or a non-multicandidate political committee may contribute to the JFC is \$10,400 (1 candidate committee x 2 elections = \$5,400 + 1 PAC x \$5,000 per year = \$10,400).

The legal maximum that a multicandidate political committee may contribute to the JFC is \$15,000 (1 candidate committee x 2 elections = \$10,000 + 1 PAC per year x \$5,000 = \$15,000). *Notwithstanding the allocation formula described above, contributions may be designated by the contributor for a specific committee. All earmarked contributions will be allocated to the specified committee(s) as directed by the contributor, in accordance with applicable contribution limits under the Federal Election Campaign Act of 1971, as amended.*

PAID FOR BY THE TILLIS MAJORITY COMMITTEE, A JOINT FUNDRAISING COMMITTEE COMPRISED OF THE THOM TILLIS COMMITTEE AND TOGETHER HOLDING OUR MAJORITY – THOM PAC.
919- [REDACTED] / PO Box 97275, RALEIGH, NC 27624

Una invitación a un evento para recaudar fondos PhRMA PAC organizada por el senador Thom Tillis en enero, obtenida por STAT. STAT borró el número de teléfono y el correo electrónico.

A

Una donación vino del CEO de Pfizer, Albert Bourla, quien donó US\$5.000 a Tillis y otros US\$10.000 al senador John Cornyn (R-Texas) y a los comités de campaña asociados. Otro vino de Kenneth Frazier, un alto ejecutivo de Merck. El comité de campaña de Tillis eventualmente cobró cheques de los CEOs y otros ejecutivos de alto rango de esas compañías, así como de Amgen (AMGN), Eli Lilly, Sanofi (SNY) y Bristol Myers-Squibb, además de dos funcionarios de su grupo gremial PhRMA. Seis cabilderos de una firma que trabaja con PhRMA, BGR, también se unieron para contribuir con US\$100.000 a un grupo de legisladores republicanos y a los responsables de campaña del partido.

Según informes publicados el lunes, en el último trimestre, Tillis recaudó US\$64.500 adicionales de los comités de acción política de la industria farmacéutica.

Una portavoz de Pfizer (PFE) se negó a comentar sobre las contribuciones de Bourla, y los representantes de las otras compañías no respondieron a la solicitud de comentarios de STAT.

Tillis fue uno de los pocos legisladores individuales, en muchos casos el único, a quien los ejecutivos escribieron cheques personales durante el actual ciclo electoral. Si bien los CEOs de la industria farmacéutica con frecuencia contribuyen a los comités políticos para influir en el liderazgo del Congreso, la amplia gama de ejecutivos que donaron específicamente a Tillis es notable, particularmente teniendo en cuenta la franqueza con que habla de asuntos relacionados con la industria farmacéutica.

Si bien los cabilderos rechazaron la idea de que las contribuciones a las campañas influyen directamente en los votos, las donaciones dirigidas específicamente a un candidato en particular podrían ser un excelente ejemplo del sistema que utiliza en Washington para recompensar la lealtad, y de cómo las industrias protegen sus intereses.

El mismo PhRMA PAC que donó a Tillis ha hecho donaciones generosas en los últimos años: casi US\$200.000 durante el ciclo de campaña de 2018, aproximadamente el 58% del monto fue para los republicanos. Durante ese ciclo, los PAC de la industria farmacéutica donaron US\$10,3 millones en total, según el Center for Responsive Politics. La cifra que donaron dos años antes era aún mayor: un total de US\$12,2 millones solo a PACs alineados con la industria.

No es casualidad que la industria farmacéutica haya mantenido su reputación de estar entre los grupos de presión más poderosos del país, dijo Sheila Krumholz, directora ejecutiva del Center for Responsive Politics, una organización que rastrea la influencia política.

"Su acceso e influencia van más allá de este Congreso o incluso de la administración", dijo Krumholz en una entrevista, y agregó que "estaba tratando de encontrar evidencia" de que había disminuido.

Pharma tiene la fama de ganar en política, a menudo gracias a los legisladores que más reciben de los millones que donan anualmente las corporaciones farmacéuticas, los empleados y los departamentos de política de la industria.

A pesar de que la retórica se ha intensificado, la industria ha trabajado en silencio para aislarse de cualquier cambio legislativo importante.

Tomemos, por ejemplo, un reciente acercamiento de Cornyn, el republicano de Texas que recibió algo de dinero para la campaña, al igual que Tillis. Recientemente, en febrero, Cornyn parecía posicionarse como el raro líder republicano que expresa la ira del Congreso contra la industria farmacéutica. En una audiencia ampliamente publicitada ante el Comité de Finanzas del Senado, se enfrentó cara a cara con el CEO de AbbVie (ABBV), Richard González, y lo presionó para que explicara por qué la compañía había solicitado más de 100 patentes para Humira, su exitoso medicamento para la artritis.

Poco después Cornyn introdujo legislación para tomar medidas enérgicas contra la acumulación de patentes, en inglés usan la palabra '*thicketing*', es decir matorral, para referirse a la táctica de una compañía farmacéutica de acumular decenas, si no cientos, de patentes para proteger un medicamento de la posible competencia genérica.

Las grandes farmacéuticas se movilizan

(<https://www.statnews.com/2019/06/21/pharma-win-congress-patents/>).

Las empresas innovadoras reclutaron a sus aliados en el Congreso, incluyendo a Tillis, para presionar a Cornyn para que revisara significativamente el proyecto de ley, y tuvieron éxito. La versión del proyecto de ley que finalmente aprobó el Comité Judicial del Senado había sido despojada del lenguaje que habría facultado a la Comisión Federal de Comercio para perseguir la acumulación de patentes. En cambio, el proyecto de ley limitaba la cantidad de patentes que un fabricante de medicamentos podría reclamar en una demanda de patentes.

La nueva versión del proyecto de ley perdió "mucho fuerza" y "resolvía un problema más limitado y de forma limitada", dijeron los defensores del acceso a los medicamentos a STAT cuando se introdujo el cambio por primera vez.

Está lejos de ser el único ejemplo de las intervenciones agresivas de la industria para diluir la legislación.

"En muchos sentidos, son como [la Asociación Nacional del Rifle], porque tienen un poder increíble para aplastar cualquier opinión negativa, y para ignorar los efectos negativos de esas cosas", dijo Pallavi Damani Kumar, una profesora de comunicación de crisis de American University que trabajó para la industria farmacéutica en la gestión de sus relaciones con los medios de comunicación. "Simplemente demuestra lo increíblemente astutos que son".

Los cabilderos de la industria farmacéutica también lucharon con éxito para evitar que otra propuesta contra las patentes de la industria farmacéutica del senador Bill Cassidy (R-La.) y Dick Durbin (D-Ill.) se incluyera en un paquete bipartidista que abordaba los precios de medicamentos y transitaba por el Comité HELP del Senado. La legislación habría permitido que la FDA aprobara versiones más baratas de medicamentos, incluso cuando el producto más caro estuviera protegido por ciertas patentes.

La propuesta de Cassidy nunca llegó al paquete HELP. Como lo expresó el cabildero que lamentaba la retirada de la regulación de los reembolsos, Cassidy "se calmó" ante la presión de la industria.

En las últimas semanas, la industria se había centrado en Cassidy en particular, por temor a que rompiera con muchos de sus colegas republicanos y apoyara limitar algunos aumentos de precios de los medicamentos comprados por el programa Medicare, una propuesta que hasta ahora solo han impulsado los demócratas.

"Al Sen. Cassidy no le importa lo que piensen los cabilderos: hará lo mejor para los pacientes", dijo Ty Bofferding, portavoz de Cassidy. "Sen. Cassidy luchó para que el comité incluyera la Ley Remedy en el paquete, a pesar de la fuerte oposición de la industria farmacéutica".

El comité finalmente incluyó la mitad de las disposiciones del proyecto de ley, agregó, así como otras cuatro leyes destinadas a evitar que la industria explote el sistema de patentes.

La industria farmacéutica también logró una victoria al diluir otra propuesta de la senadora Susan Collins (R-Maine) que estaba en ese paquete y que habría impedido que los fabricantes de medicamentos demandaran por patentes que no hubieran informado a la FDA. La versión del proyecto de ley que se incluyó en el paquete no impide que los fabricantes de medicamentos demanden, sino que ordena a la FDA a crear una lista pública de compañías que no divulgan sus patentes.

"Este cambio es una gran victoria para los fabricantes de medicamentos", dijo a STAT Michael Carrier, profesor de la Universidad de Rutgers y experto en la manipulación de patentes. "Los fabricantes de medicamentos no parecen estar muy preocupados por que los avergüencen".

Matthew Lane, director ejecutivo de la Coalición contra el Abuso de Patentes, también agregó que el alterado proyecto de ley "ya no parece estar haciendo mucho".

Sin embargo, no todos los cambios aprobados por las farmacéuticas redundan en su propio beneficio. Los expertos en patentes y los reguladores federales también habían expresado preocupación por parte de la propuesta del proyecto de ley. El proyecto de ley de patentes de Cornyn fue particularmente controvertido.

"Estas disposiciones alientan a los burócratas celosos a buscar cualquier tipo de solución, motivados políticamente por la popularidad de los esfuerzos por reducir los precios de los medicamentos y los beneficios políticos de ser percibido como alguien que persigue esos fines", escribieron Kevin Noonan, abogado de patentes en McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff en un blog reciente, en referencia a la versión original del proyecto de ley de Cornyn.

Los interesados en abaratar los precios de los medicamentos dijeron que los cabilderos incluso han logrado convencer a los legisladores para que introduzcan alguna legislación que, según dicen, ha favorecido explícitamente a la industria farmacéutica, incluyendo la legislación centrada en la propiedad intelectual que

permitiría a los fabricantes de medicamentos patentar genes humanos.

Ese proyecto de ley en particular

(<https://www.statnews.com/2019/06/18/dc-diagnosis-pharma-patents/>) "acabaría con el esfuerzo bipartidista por controlar la forma en que la industria farmacéutica explota el sistema de patentes", dijo la Coalición contra el Abuso de Patentes. Y no eran el único grupo preocupado por este tema. La Unión Estadounidense de Libertades Civiles y más de otros 150 grupos escribieron el mes pasado a los legisladores oponiéndose al proyecto de ley.

La lista de victorias políticas de las grandes farmacéuticas continúa: las compañías farmacéuticas y los grupos de pacientes aliados con ella obligaron a la administración Trump a retroceder una propuesta para realizar cambios relativamente menores en la llamada política de clases protegidas de Medicare. Actualmente, se requiere que Medicare cubra todos los medicamentos para ciertas afecciones, incluyendo la depresión y el VIH. La administración Trump propuso en noviembre que los planes privados de Medicare pudieran eliminar de sus formularios ciertos medicamentos de esas clases, por ejemplo, cuando los medicamentos eran simplemente nuevas formulaciones de una versión anterior y más barata del mismo medicamento, o cuando un medicamento aumentara su precio. Pero la oposición de la industria farmacéutica ayudó a convencer a la administración de que debía incrementar ese esfuerzo.

Hace una semana, la industria logró su mayor éxito, hasta ahora. Tres de las compañías farmacéuticas más grandes del país, Amgen, Eli Lilly y Merck, prevalecieron en una demanda para anular el requisito de la administración Trump de divulgar los precios de lista de los medicamentos en los anuncios de televisión.

La falta de acción del Congreso, a pesar del entusiasmo demócrata y el empuje bipartidista, es una prueba más de la capacidad de la industria para evitar la derrota.

A medida que las docenas de demócratas que se postulan para presidente aumentan su retórica anti-farmacéutica, tanto Trump como los progresistas han comenzado a preocuparse por si los esfuerzos de Washington han consistido en mucho ruido y poca fuerza. Quedando solo dos semanas para el receso de agosto y con la campaña de 2020, algunos defensores del control de precios temen que la ventana de oportunidad para implementar una decisión audaz se cierre rápidamente.

Peter Maybarduk, quien lidera las iniciativas sobre los precios de los medicamentos para el grupo de defensa Public Citizen dijo "Es terrible que, habiendo tenido ese Congreso durante seis meses, no se haya aprobado legislación significativa sobre el tema número uno que los estadounidenses esperan de este congreso", dijo. "El Congreso necesita mejorar su desempeño".

Incluso algunos cabilderos de la industria farmacéutica han comenzado a decir a sus clientes que es probable que la fecha límite para que este Congreso actúe sobre el precio de los medicamentos sea fines de septiembre.

Los cabilderos de la industria farmacéutica aún insisten en que no están ganando.

Argumentan que el enfoque incesante en los precios de los medicamentos, el volumen de propuestas de políticas sobre el tema y la creciente atención de los votantes muestra que la industria farmacéutica ya no es una fuerza intocable en Washington.

Varios cabilderos señalaron que la industria había revertido recientemente su postura sobre la Ley CREATES, un proyecto de ley que permitiría que los fabricantes de medicamentos fueran demandados por bloquear el acceso de competidores de menor costo durante años. Hasta el año pasado, la industria farmacéutica se oponía firmemente, pero en un esfuerzo por impulsar una codiciada prioridad de la industria a través del Congreso, la industria farmacéutica abandonó su oposición al proyecto de ley. Ahora, la legislación ya ha superado los principales comités de la Cámara y el Senado y parece que se convertirá en ley.

"Hay muchas otras cosas que están avanzando y que en otro momento la industria farmacéutica nunca hubiera respaldado", dijo otro cabildero de la industria farmacéutica. Ese cabildero insistió en que las victorias de los fabricantes de medicamentos no fueron egoístas, sino que fueron intentos de la industria de mantener a raya "ideas horribles".

El espectro de nuevos cambios radicales también persigue a la industria farmacéutica. La imprevisibilidad del presidente Trump exagera aún más ese miedo. Cuando el presidente comentó la semana pasada que redactaría una orden ejecutiva para crear una política de precios de medicamentos para "naciones favorecidas" provocó que cayera el precio de las acciones de las empresas farmacéuticas, y que se movilizaran a sus cabilderos.

Y a medida que avanza la campaña presidencial de 2020, la presión sobre la industria farmacéutica seguramente aumentará. En los dos primeros debates presidenciales demócratas, una gran cantidad de candidatos disfrutaron la oportunidad de vilipendiar a "Big Pharma".

El exvicepresidente Joe Biden, el principal candidato a liderar la contienda demócrata lanzó un amplio plan de precios de los medicamentos el lunes, que incluye limitar la cantidad que los fabricantes de medicamentos pueden cobrar por ciertos medicamentos.

Esta confluencia de factores ha dejado al pequeño ejército de cabilderos de la industria farmacéutica conmocionado.

Como dijo el segundo cabildero: "No siento que estoy ganando".

El inteligente cabildeo y las contribuciones de campaña de Pharma no explican todo: por pura suerte, la industria se ha beneficiado de un Congreso fracturado y una Casa Blanca a menudo caótica.

La mayoría demócrata de la Cámara de Representantes, por ejemplo, ha tenido problemas para elaborar un plan coherente de ataque. El ala más liberal del partido demócrata se ha peleado abiertamente con la presidenta de la Cámara de Representantes, Nancy Pelosi, por los principios del plan de precios de los medicamentos de los demócratas de la Cámara, obligando a los comités correspondientes a hacer ajustes.

La administración también se ha visto afectada por las luchas internas, particularmente entre el secretario de salud Alex Azar y Joe Grogan, ex cabildero de Gilead y principal asesor político de Trump. Y ha tenido problemas para convencer incluso a los republicanos de que apoyen algunas de las propuestas más creativas de Trump, como un plan para limitar los pagos de medicamentos en EE UU en base a los precios en el extranjero.

El Senado también merece algo de crédito. En febrero pasado, durante una audiencia de alto perfil, los CEOs de la industria farmacéutica no fueron directos con el Comité de Finanzas del Senado. Ese comité también ha luchado durante meses por elaborar un paquete de reformas al precio de los medicamentos que pudiera obtener el apoyo bipartidista.

Las luchas internas han obligado al comité a retrasar repetidamente un plan para revisar esa legislación. Y los demócratas en ese comité están cada vez más impacientes, tanto que han comenzado a presionar al comité para que tome medidas audaces o pierdan el apoyo demócrata al paquete general.

"Es hora de que este comité tome medidas", todos los demócratas del comité, excepto dos, escribieron a los presidentes del comité Sens. Chuck Grassley (R-Iowa) y Ron Wyden (D-Ore.) en una carta del 11 de julio obtenida por STAT "Esperamos apoyar un paquete final que garantice cambios significativos al status quo".

a. Nota de Salud y Fármacos. Estos límites se pueden fácilmente superar donando a través de PACs. Un PAC es grupo libre de impuestos creado para influir en la selección, nombramiento, elección o derrota de candidatos político.

Asia y Oceanía

Actualización de las patentes en Australia: se están preparando tres cambios (*Australian patent update: three key changes underway*)

Herbert Smith Freehills LLP (una empresa para servicios profesionales)

Lexology, 15 de agosto de 2019

<https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=e9151698-cb34-4b33-bf45-8d5759329c65>

Traducido por Salud y Fármacos

Uso de la Corona (Crown use) de patentes y diseños

El 'Uso de la Corona' [también se podría traducir por 'uso del Reino o del gobierno en los países del Commonwealth' para romper patentes] establece las circunstancias en las que el gobierno federal, los gobiernos estatales y territoriales de Australia pueden acceder y utilizar tecnología patentada y diseños registrados sin la autorización previa del solicitante de la patente, el titular de la patente o, en el caso de diseños registrados, el propietario registrado.

En respuesta a las observaciones de la Comisión de Productividad de que las disposiciones actuales sobre el Uso de

la Corona no eran claras y no proporcionaban suficiente transparencia y responsabilidad, el proyecto de ley amplía el Uso de la Corona para que pueda ser invocado para la prestación de servicios que cualquier gobierno del estado o territorio de la Commonwealth tenga la obligación principal de proporcionar o financiar.

Para determinar la "responsabilidad principal" se debe incluir a todos los proveedores de servicios similares a los proporcionados o financiados por un gobierno, incluyendo los proveedores no gubernamentales.

El memorando explicativo presenta el ejemplo de las pruebas genéticas de diagnóstico, que invariablemente llevan a cabo empresas privadas, pero el que sean responsabilidad del gobierno y que financie la gran mayoría de las pruebas genéticas significa que cumple con la prueba de "responsabilidad primaria".

Las enmiendas del proyecto de ley:

Aclara que para que la invocación de Uso de la Corona sea válida, el gobierno debe haber intentado negociar con el titular de la patente "por un período razonable" para obtener la autorización para utilizar la invención (por ejemplo, bajo una licencia), y contar con la aprobación del ministro correspondiente;

Requiere notificación previa al solicitante de la patente o al titular de la patente, que se debe entregar al menos 14 días antes de que comience el uso (excepto en circunstancias de emergencia);

La única circunstancia que no requiere negociación es en caso de emergencia. Una emergencia podría incluir una crisis de salud pública, como plaga o epidemia, o pandemia. También podría incluir guerra, situaciones de seguridad nacional, amenazas percibidas a la ley y el orden, desastres naturales y otras situaciones de urgencia;

Cambia la disposición de remuneración para que ahora el Tribunal sea el que determine el monto de una remuneración "justa y razonable, teniendo en cuenta el valor económico de la explotación de la invención y cualquier otro asunto que el tribunal considere relevante", en lugar de simplemente tener en cuenta cualquier compensación recibida.

Licencias obligatorias

Una licencia obligatoria es una orden que emite el Tribunal para que un titular de patente otorgue una licencia a otra entidad para explotar un invento. En su investigación, la Comisión de Productividad descubrió que las disposiciones vigentes sobre licencias obligatorias no eran claras y sugirió una reforma para mejorar la certidumbre y la claridad de la legislación.

Las enmiendas al proyecto de ley implementan un marco más estricto y seguro para las licencias obligatorias y requiere que el Tribunal solo ordene una licencia obligatoria cuando: en Australia hay una demanda insatisfecha de un invento patentado; el titular de la patente no ha explotado la patente y no da razones para ello; y el solicitante ha intentado, sin éxito, durante un período razonable obtener una licencia en términos y condiciones razonables.

Además de estos factores, el Tribunal debe estar convencido de que la concesión de la licencia responde al "interés público". Esto reemplaza la prueba existente de "requisitos públicos razonables" y debería complacer a los propietarios de patentes, ya que es probable que sea comparable a los requisitos de interés público en otras partes de la ley.

Las enmiendas requieren que el Tribunal considere tres factores en su evaluación de si una licencia obligatoria es de "interés público": los beneficios para el público al satisfacer la demanda no satisfecha de un invento patentado original; los costos y beneficios comerciales para el titular de la patente y el solicitante; y cualquier otro asunto que el Tribunal considere relevante, incluyendo los relacionados con una mayor competencia y cualquier impacto en la innovación.

De manera similar a las enmiendas para determinar la remuneración por el Uso de la Corona, el proyecto de ley ha modificado el método por el cual se debe determinar la remuneración por las licencias obligatorias (por acuerdo o determinación del Tribunal) y ha ampliado los factores que el Tribunal debe tener en cuenta para incluir: "el derecho del titular de la patente a obtener un retorno de la inversión acorde con los riesgos regulatorios y comerciales involucrados en el desarrollo del invento"; y "el interés público en la explotación eficiente del invento".

Filipinas. El intento de los funcionarios filipinos de rechazar el intento de Sanofi de volver a comercializar Dengvaxia (*Philippines officials nix Sanofi's attempt to bring Dengvaxia back to market*)

Eric Sagonowsky

Fierce Pharma, Aug 22, 2019

<https://www.fiercepharma.com/vaccines/citing-post-marketing-shortfalls-philippine-officials-reject-sanofi-s-appeal-over>

Traducido por Salud y Fármacos

Cuando Sanofi comercializó Dengvaxia en Filipinas, tuvo una experiencia terrible, pero a principios de este mes, parecía que los funcionarios podían reintroducir la vacuna contra el dengue para combatir un brote mortal. Por ahora, sin embargo, eso no se está negociando.

Esta semana, el Departamento de Salud del país confirmó una decisión anterior que revocó los certificados de registro de los productos de Sanofi porque la empresa no "cumplió los requisitos de pos-comercialización".

En esta revisión, los funcionarios ni siquiera observaron la eficacia de Dengvaxia. La decisión "se refiere a la total falta de respeto por parte de Sanofi a las regulaciones de la FDA, que se establecieron precisamente por ley para garantizar la seguridad", dijo el secretario de salud Francisco Duque III en un comunicado. Sanofi había presentado una apelación en un intento por recuperar la comercialización de la vacuna.

Sin embargo, los funcionarios no están cerrando completamente la puerta a Dengvaxia. La agencia dijo que Sanofi puede buscar una nueva aprobación si cumple con las leyes del país. Sin

embargo, esta vez, Sanofi no cumplió con sus compromisos pos-comercialización, dijeron las autoridades.

Filipinas declaró una "epidemia nacional de dengue" por un brote que mató al menos a 622 personas. Las autoridades han rastreado 146.062 casos desde enero hasta el 20 de julio, un aumento del 98% respecto al mismo período del año pasado.

El país fue uno de los primeros en aprobar y lanzar Dengvaxia de Sanofi, pero después de que la compañía informara en 2017 que la vacuna puede causar infecciones más graves si se administra a personas que no han tenido una infección previa, se produjo un escándalo. Las autoridades suspendieron rápidamente las vacunas y comenzaron las investigaciones. Las autoridades luego retiraron por completo la vacuna del mercado.

Japón afirma que no hay evidencia que "la desvinculación" mejore el acceso a los medicamentos (*Japan claims there is no evidence that "delinkage" improves medicines access*)

David Branigan

Health Policy Watch, 17 de julio de 2019

<https://www.healthpolicy-watch.org/japan-claims-no-evidence-that-delinkage-will-improve-medicines-access/>

Nota de los editores de Salud y Fármacos. Es necesario aclarar que la definición de desvinculación [delinkage en inglés] que usa el gobierno de Japón (separación del costo de la I&D de los medicamentos Del precio del medicamento) no es la correcta. Entendemos por desvincular la separación del proceso de I & D de un medicamento de su comercialización. El proceso de I & D lo harían instituciones públicas o fundaciones/empresas sin ánimo de lucro, y la distribución y ventas estaría a cargo de empresas públicas o privadas, con precios controlados que permitirán un porcentaje razonable de ganancia.

También hay que aclarar que los avances al concepto de desvinculación no vienen de ningún organismo de las Naciones Unidas, sino que ha ido desarrollándose a través de amplias discusiones de asociaciones sin ánimo de lucro independientes de las empresas farmacéuticas, incluyendo fundaciones, científicos y profesores expertos en una variedad de temas, a través de reuniones, blogs y últimamente se discutió en las Naciones Unidas. Existe un acuerdo entre todos ellos que el concepto está en desarrollo. Hay experiencias históricas de importantes descubrimientos de medicamentos que se han llevado a cabo sin ánimo de lucro. Al mismo tiempo hay una realidad indiscutible; el modelo actual de I & D es obsoleto, gasta cantidades billonarias para llevar al mercado anualmente un número que varía entre 6 y 10 medicamentos que añaden un valor auténticamente innovador al existente. James Love explica muy bien todos estos puntos.

A continuación, el texto de la noticia

Japón dijo el viernes que no está de acuerdo con aspectos de una resolución, que ya ha sido adoptada, del Consejo de Derechos Humanos (CDH) sobre el acceso a los medicamentos, alegando que no hay evidencia de que la "desvinculación" entre el costo de la investigación y el desarrollo (I + D) y el precio de medicamentos mejore el acceso a los medicamentos. Japón también estuvo en desacuerdo con la búsqueda de marcos

alternativos a los incentivos de I + D, porque dijo que ignoran los marcos de I + D existentes.

Estas y otras disposiciones habían sido criticadas previamente por otros países desarrollados durante las consultas informales sobre la resolución porque se alejaban demasiado de los temas del Consejo de Derechos Humanos y entraban en el terreno técnico de otras agencias de la ONU como la OMS, la Organización Mundial del Comercio (OMC) y la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI), donde tales debates ya están teniendo lugar.

Durante la sesión de clausura del CDH del viernes, Suiza, en nombre de Australia, Canadá, la República Checa, Francia, Liechtenstein, Eslovaquia y el Reino Unido, dijo: "Si bien el Consejo de Derechos Humanos puede considerar el derecho al disfrute del nivel más alto posible de salud, carece de la experiencia técnica y competencia necesarias para abordar el tema en toda su complejidad".

Abundan los debates sobre la mejor manera de crear incentivos para la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas, y para que se garantice que los productos resultantes sean ampliamente asequibles. Algunos estados miembros del CDH ven esto como un asunto técnico, mientras que otros lo ven como un imperativo de derechos humanos.

La desvinculación es un modelo que, según sus defensores, puede ayudar a aliviar la tensión entre la innovación en medicamentos y los precios asequibles. Se refiere a desvincular los incentivos de I + D de la expectativa de recibir derechos de patente exclusivos para el producto final, que según los críticos crean monopolios que elevan los precios. La desvinculación, más bien, ofrece incentivos financieros alternativos para invertir en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas. Dichos incentivos pueden incluir recompensas en efectivo por las innovaciones que surgen de I & D, así como financiación inicial en forma de subsidios públicos, subvenciones, contratos de investigación u ofertas de créditos fiscales.

Knowledge Ecology International (KEI), una ONG líder que promueve el acceso a medicamentos describe la desvinculación como "la idea de que los monopolios temporales y los enormes beneficios que de ellos se obtienen, por los altos precios de los medicamentos, no deben ser la fuente de financiación de la I & D de nuevos medicamentos".

El día antes de que Japón y Suiza hicieran comentarios, el 11 de julio, el Consejo de Derechos Humanos aprobó la resolución sobre "Acceso a medicamentos y vacunas en el contexto del derecho de todos al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental", que fue patrocinado por el "grupo central" de Brasil, China, Egipto, India, Indonesia, Senegal, Sudáfrica y Tailandia, y copatrocinado por otros 45 países.

Japón explicó durante la sesión del viernes del CDH que se unió al consenso de los Estados miembros por adoptar la resolución "dada la importancia del acceso a medicamentos y vacunas", pero expresó preocupación porque la resolución no refleja con precisión las opiniones expresadas durante las consultas informales con los Estados miembros, y que no tiene

debidamente en cuenta los debates técnicos pertinentes que tienen lugar en la OMS, la OMC y la OMPI.

En la declaración, Japón expresó su desacuerdo con el párrafo OP5 sobre la desvinculación, alegando que "no se han encontrado pruebas que demuestren que la desvinculación entre el costo de la I + D y el precio de los medicamentos mejorará el acceso a los medicamentos".

Japón también estuvo en desacuerdo con el párrafo OP8 sobre marcos alternativos para recompensar la innovación porque "ignora los marcos existentes" y porque "no hay un entendimiento común sobre un marco alternativo".

Los comentarios de Japón sobre la desvinculación y los marcos alternativos a la I + D siguieron a un intenso debate entre los Estados miembro en mayo, durante la reciente Asamblea Mundial de la Salud, y giraron en torno a una resolución sobre la transparencia de los mercados de medicamentos. Esta resolución histórica se centró en mejorar la transparencia de los precios de los medicamentos y, debido a las intensas negociaciones, solo incluyó disposiciones diluidas sobre la transparencia de los costos de I + D, que enfatizaban la naturaleza voluntaria de tales divulgaciones.

KEI dice que los monopolios generan precios altos, pide la desvinculación de los monopolios

James Love, director de Knowledge Ecology International (KEI), que promueve modelos para la desvinculación, respondió a la declaración de Japón en el CDH, diciendo que los monopolios generan precios altos y los precios altos limitan el acceso.

"Ciertamente, hay mucha evidencia de que los monopolios legales temporales, como las patentes, [los incentivos para desarrollar] los medicamentos pediátricos, los medicamentos huérfanos o la exclusividad de datos de pruebas, conducen a precios altos", dijo Love a Health Policy Watch.

También hay "mucha evidencia de que cuando terminan los monopolios, los precios caen, dramáticamente, más del 95% para las moléculas pequeñas en EE UU, y se amplía el acceso. Todo lo que desvincula los incentivos del monopolio y los altos precios va a facilitar el acceso, en algunos casos muy dramáticamente", dijo.

Con respecto a la definición de desvinculación, Love aclaró que "por supuesto, no existe un vínculo directo entre los costos y los precios de I + D, pero ese no es el punto. El monopolio es el incentivo principal para invertir en I + D, y ese incentivo está muy claramente vinculado a precios más altos".

"En cuanto a la evidencia, Japón era uno de los pocos países que buscaba bloquear la transparencia de los costos de investigación y desarrollo, por lo que Japón no queda muy bien cuando se queja de la falta de evidencia mientras se opone a la transparencia de los costos de investigación y desarrollo".

"Los verdaderos problemas para la desvinculación", explicó Love, "son (1) cómo se diseñarían las alternativas, (2) cuánto costarían, (3) cuál sería la transición progresiva del status quo, (4) cómo se evaluaría, ¿Sería, por ejemplo, con estudios de factibilidad?"

Love señaló que KEI y otros, incluido el economista Joseph Stiglitz y los miembros del Congreso de EE UU piden un régimen de desvinculación equilibrado, uno que "incluya una mayor financiación del gobierno y subsidios para la investigación, y nuevas recompensas al comercializar para reemplazar el monopolio como incentivo". En un régimen equilibrado, "diferentes gobiernos podrían adoptar diferentes enfoques sobre la desvinculación, tal como lo hacen hoy en día con las políticas de precios y la propiedad intelectual".

"Para avanzar en el debate sobre la desvinculación", dijo, "debe haber más transparencia en el gasto a lo largo de toda la cadena de las innovaciones médicas, incluyendo en los costos de I + D, los precios, ingresos, acceso y resultados; este es un tema que la Asamblea Mundial de la Salud ha avanzado y otros organismos de la ONU están debatiendo. También debemos tener especificaciones claras de las alternativas, incluyendo las transiciones desde el status quo".

"Lo que ves en estos debates de la ONU son esfuerzos por bloquear cualquier cuestionamiento a los monopolios, e incluso estudios de factibilidad de las alternativas. Si la industria no creyera que las alternativas pueden funcionar y funcionarían mejor para el público, no se opondrían a los estudios de factibilidad".

Japón interpreta las flexibilidades a la propiedad intelectual muy estrechamente, no está de acuerdo con el seminario entre sesiones de CDH

Además de su preocupación por la desvinculación y los marcos alternativos para recompensar la innovación, Japón tampoco estuvo de acuerdo con el párrafo PP24 del preámbulo, que afirma el derecho de los estados a aplicar de manera flexible las reglas de propiedad intelectual. Estas "flexibilidades" de la propiedad intelectual, consagradas en el Acuerdo sobre los ADPIC (Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio) y sus enmiendas permiten a los estados anular las patentes y legalmente fabricar versiones genéricas asequibles de medicamentos patentados con el fin de proteger la salud pública.

Japón describió el párrafo de la resolución que afirma el uso de estas flexibilidades por parte de los estados como "engañoso", y dijo que las flexibilidades de propiedad intelectual como la licencia obligatoria de medicamentos patentados "solo es posible bajo ciertas condiciones".

Por último, Japón no estuvo de acuerdo con el párrafo final OP14 en el que se anuncia la celebración de un seminario intersesional de CDH de un día completo "sobre buenas prácticas, desafíos clave y nuevos desarrollos para el acceso a medicamentos y vacunas", porque la OMS ya está liderando un debate similar; no se incluyen organizaciones técnicas relevantes como la OMC; y dicho seminario tiene "implicaciones para el presupuesto del programa".

Según las fuentes que tenemos, a pesar de la queja de Japón sobre el seminario entre sesiones, se procederá según lo planeado y como se describe en la resolución.

Organismos internacionales

La creciente brecha entre lo que se dijo al público que son los costos de I & D y los costos reales (*The growing gap between what the public had been told R&D costs are, and the actual costs*)

James Love

Knowledge Ecology International (KEI), 27 de mayo de 2019

<https://www.keionline.org/30869>

Traducido por Salud y Fármacos

Una de las razones por las que las compañías farmacéuticas han insistido en bloquear la transparencia en los costos de los ensayos clínicos es la brecha creciente entre lo que se había dicho al público sobre esos costos y los costos reales, particularmente en el caso de los tratamientos contra el cáncer y las enfermedades raras.

Parte de la brecha se debe a que los ensayos inscriben a menos pacientes, al uso creciente de revisiones aceleradas, particularmente en EE UU, y a la menor duración de algunos ensayos.

En abril de 2019, IQVIA publicó un informe (*The Changing Landscape of Research and Development Innovation, Drivers of Change, and Evolution of Clinical Trial Productivity*) sobre las aprobaciones de la FDA en 2018, con estas observaciones:

- En 2018, más de dos tercios de los nuevos medicamentos utilizaron una de varias vías que ofrece el proceso regulatorio para acelerar su desarrollo y revisión, pero en los últimos tres años los únicos medicamentos que han acertado de forma significativa el periodo entre la obtención de la patente y el permiso de comercialización son los productos aprobados por la vía acelerada y los que han sido designados como medicamentos innovadores.
- Entre las sustancias activas aprobadas (en inglés NAS) en 2018, el 46% se aprobaron en base a datos de ensayos con un total de menos de 500 sujetos, ya que los medicamentos son cada vez más especializados, de nicho y huérfanos, que generalmente inscriben a menos sujetos. Además, el tiempo que se ha estado testando un medicamento en una población de pacientes en el momento de autorizar su comercialización, o años-paciente en el momento de la aprobación, está disminuyendo.

Tamaño del ensayo

En su artículo de 2003, Joseph DiMasi estimó que el costo promedio del desarrollo de medicamentos, incluyendo los ensayos, los gastos preclínicos, los costos de los fracasos y los costos de capital, era de US\$802 millones. Esta estimación se basó completamente en datos de proyectos de ensayos clínicos, que también utilizó como proxy para los desembolsos preclínicos. En 2003, DiMasi estimó el total de gastos de bolsillo en los ensayos, en su muestra aún secreta, en US\$125 millones. DiMasi también estimó que el número promedio de pacientes en los ensayos para la aprobación de medicamentos nuevos fue de 5.303. Ver <http://drugdatabase.info/estimates-of-drug-development-costs/>

En un artículo de 2016, DiMas triplicó con creces su estimación de costos de desarrollo a US\$2.600 millones. DiMasi, en el nuevo documento afirmó, que, en promedio, los costos de los ensayos de fase 1-3 para las nuevas aprobaciones de medicamentos, fueron de US\$339 millones. Al igual que el documento de 2003, la cifra de US\$2.600 millones se basó completamente en información sobre los costos de los ensayos, con una serie de ajustes y extensiones. La Unión para el Tratamiento del Cáncer Asequible (UACT) y otros solicitaron a DiMasi que revelará los costos por paciente y el número de inscrito que utilizó para su nuevo estudio, que también provenía de una muestra confidencial de datos que obtuvo de la industria. Pero DiMasi, a pesar de haber recibido una presión bastante intensa, para ser más transparente, no proporcionó ningún tipo de información sobre el número de inscritos o los costos por paciente, y pocos periodistas lo presionaron para que lo hiciera.

Tanto el documento de 2003 como el de 2016 se anunciaron en conferencias de prensa, en 2016 solo con puntos de discusión y sin el texto del documento, y fueron ampliamente citados, incluso antes de que se publicaran los documentos.

El propio trabajo de KEI ha demostrado que el número de pacientes que se citan en las revisiones médicas de la FDA para los medicamentos oncológicos fue sistemáticamente inferior que para los medicamentos no oncológicos; algunos años, menos de una cuarta parte de los inscritos en ensayos con medicamentos no oncológicos. Y también, las variaciones eran enormes. En 2010, más de la mitad de todos los pacientes inscritos en ensayos citados en las revisiones médicas eran pacientes inscritos en ensayos de solo dos medicamentos.

En 2015, la FDA comenzó a publicar algunos datos de ensayos clínicos. Estos incluyeron el número de pacientes inscritos. Analizamos estos datos y descubrimos que para 2015, el número promedio de pacientes inscritos que citaba la FDA era solo 1.838, o el 35% de la estimación promedio de inscripción de pacientes que DiMasi calculó en 2003. La mediana fue mucho más pequeña, solo 768, o 42% del promedio. La muestra más grande de pacientes inscritos fue de 11.145 y la más pequeña de solo 4 pacientes. Para los medicamentos “prioritarios”, la mediana de inscripción fue de 518, y para los productos huérfanos, la mediana fue de 411.

En 2018, un año en que la FDA aprobó un número récord de productos nuevos, el número de pacientes inscritos fue dramáticamente inferior. La inscripción promedio para todos los productos fue de 750, y la mediana fue de 441. La inscripción más grande fue de solo 2.484, un 78% menos que en 2015. De hecho, el medicamento con la inscripción más alta tenía menos de la mitad del número de pacientes que la media estimada por DiMasi en 2003.

Para los medicamentos prioritarios, la inscripción media en 2018 fue de solo 318 pacientes. Para medicamentos huérfanos, solo 229.

Existen diferencias en las metodologías de DiMasi y los datos de la FDA, pero las enormes diferencias en los promedios, y la

reducción en los números de la FDA de 2015 a 2018 (una comparación de manzanas con manzanas) son instructivas.

Para las nuevas terapias celulares y genéticas, los números son aún más pequeños.

Los primeros dos tratamientos CAR T ilustran tanto los ensayos pequeños como la exageración en los costos de la industria. La Universidad de Pennsylvania (Penn) desarrolló Kymriah con subvenciones del NIH y fue patentado por el Dr. Carl June. Penn autorizó las patentes a Novartis. La FDA aprobó Kymriah en 2017 en base a datos provenientes de 63 pacientes. El 17 de mayo, le pregunté al Dr. June ¿cuánto cuestan los ensayos CAR T? me dijo, US\$150.000 por paciente, un número que era casi el doble que la estimación de PhRMA de 2015 del costo de los ensayos oncológicos por paciente. Pero si la FDA dice que los ensayos tenían 63 pacientes, el costo se redujo a menos de US\$10 millones. Mientras tanto, Novartis afirmó haber desembolsado más de US\$1.000 millones por el tratamiento.

Yescarta, el CAR T con licencia del NIH y comercializado por Gilead, fue aprobado en base a la evidencia en 100 pacientes. Nuevamente, Gilead está haciendo todo tipo de afirmaciones sobre sus desembolsos de I + D.

En una conferencia reciente sobre terapias celulares en Washington, DC, los expertos predijeron que algunos tratamientos nuevos tendrían ensayos tan pequeños como 10 pacientes.

Finalmente, el viernes, la FDA aprobó Zolgensma, una nueva terapia génica para la atrofia muscular espinal (AME) que cuesta US\$2,1 millones por paciente. Zolgensma obtuvo una licencia de un hospital infantil donde se había desarrollado con subsidios de NIH, y fue aprobado en base a los datos de solo 21 pacientes tratados con Zolgensma. Esto proviene del comunicado de prensa de la FDA:

"La seguridad y efectividad de Zolgensma se basa en un ensayo clínico en curso y un ensayo clínico completo que involucra a un total de 36 pacientes pediátricos con AME de inicio infantil que al ingresar al estudio tenían entre aproximadamente 2 semanas y 8 meses. La evidencia principal de efectividad se basa en los resultados de los 21 pacientes tratados con Zolgensma en el ensayo clínico en curso".

Existen otros problemas relacionados con los costos de I + D que merecen más transparencia y análisis, como la práctica de contabilizar los costos de adquisición de activos y las opciones de acciones como desembolsos de I + D, o separar los costos asociados con la I + D postcomercialización de los costos de sacar nuevos tratamientos al mercado, así como identificar subsidios públicos, como los créditos fiscales, subvenciones, etc.

No es de extrañar que las compañías farmacéuticas estén interesadas en mantener en secreto los costos reales de los ensayos, y en utilizar DiMasi y otros consultores para continuar distorsionando las narrativas sobre los costos de investigación y desarrollo que justifiquen el aumento anual de precios. Es hora de mayor transparencia, y los gobiernos deben tomar el liderazgo.

Datos de inscripción de la FDA en <https://www.keionline.org/30869>, para ver la tabla <http://drugdatabase.info/novel-drug-approvals/>

Transparencia de precios en los mercados de medicamentos: análisis de la evidencia detrás de las afirmaciones (*Price transparency in medicines markets – Scrutinizing evidence behind the claims*)

Suerie Moon

Health Policy Watch, 24 de mayo de 2019

<https://www.healthpolicy-watch.org/author/editorial-team/>

Traducido por Salud y Fármacos

A medida que el debate sobre un borrador de resolución que respalda una mayor transparencia en los precios de los medicamentos en los mercados nacionales y mundiales se intensifica [1], con consultas a puerta cerrada entre los países durante la 72ª Asamblea Mundial de la Salud que se prolongan hasta altas horas de la noche, Health Policy Watch continúa presentando diversas "Perspectivas internas" sobre este espinoso problema. Aquí, Suerie Moon, MPA PhD, miembro de la facultad en el Instituto de Graduados de Ginebra y Harvard T.H. Chan School of Public Health e investigadora de políticas de acceso a medicamentos, examina la evidencia detrás del debate sobre si una mayor transparencia realmente puede ayudar a reducir los precios.

Una iniciativa para abordar los altos precios mediante el aumento de la transparencia en los mercados de medicamentos [2] ha tomado protagonismo [3] esta semana en la Asamblea Mundial de la Salud. El problema es la opacidad [4] de muchas dimensiones del sector farmacéutico. Es difícil, y a menudo imposible, obtener información confiable sobre los precios reales de los medicamentos, así como los costos de los insumos para llegar a esos precios, tales como: gastos en investigación y desarrollo de un medicamento; resultados completos de los ensayos clínicos; y el alcance o la duración de la protección por patente de una tecnología sanitaria.

A medida que aumenta la posibilidad de que los gobiernos den un paso decidido, han comenzado a circular una serie de afirmaciones sobre el impacto de la transparencia. Pero ¿cuál es la evidencia detrás de ellas?

La afirmación n° 1 es que la transparencia en los precios de los medicamentos elevará los precios en los países de bajos ingresos, lo que puede percibirse como una amenaza poco velada contra los más pobres. El argumento dice: debido a que los países ricos no aceptarán diferenciales importantes de precios, los vendedores tendrán un incentivo para aumentar los precios de los que tienen menor capacidad de pago. (Los vendedores siempre tienen un incentivo para aumentar los precios, ya sea para los pobres, ricos o intermedios).

Pero los precios de los medicamentos varían ampliamente porque son el resultado de muchos factores, incluyendo el poder de negociación de los vendedores y compradores, las estructuras subyacentes de costos, la regulación, los volúmenes de oferta y demanda, el grado de competencia, la información, la movilización política [5] y las normas sociales.

Algunos de los datos de precios globales más transparentes y confiables que tenemos son para medicamentos contra el VIH [6] y vacunas [7].

Estos datos muestran que durante años se han mantenido diferenciales de precios de más de 200 veces [8] entre los países de altos y bajos ingresos.

Lo más probable es que la preocupación de la industria farmacéutica no sean los países de bajos ingresos, sino más bien los países ricos y de medianos a altos ingresos, que es de donde obtienen la mayoría de sus ingresos [9] y donde los precios [10] acordados en otros países fortalecen el poder de negociación de los compradores (por ejemplo, mediante políticas de precios de referencia) [11].

De hecho, esta dinámica puede aumentar el incentivo para que una empresa farmacéutica aumente los precios en los países con menos poder de negociación, a fin de no socavar el precio que podría obtenerse en mercados más grandes. Los vendedores también pueden retrasar o no comercializar un medicamento en mercados más pequeños para evitar establecer un precio que pueda socavar su influencia en otros lugares, un problema destacado por el representante de Chipre [12] en la Asamblea Mundial de la Salud a principios de esta semana.

Finalmente, se ha discutido que la transparencia de precios puede aumentar los precios al facilitar la fijación colusoria de los mismos [13] en mercados con un pequeño número de competidores. Sin embargo, muchos medicamentos nuevos disfrutaban de condiciones monopólicas de mercado: no hay competidores con los que coludir. A pesar de todo, estos son problemas reales que deben abordarse. Afortunadamente, hay una serie de políticas que pueden considerarse, como la fijación de precios diferenciales basados en el costo objetivo y en indicadores de accesibilidad [14] o la aplicación de la ley de competencia [15]. Ambos serían más, no menos, efectivos si hubiera mayor transparencia.

La afirmación n.º 2 es que los precios de los medicamentos ya coinciden con la capacidad de pago de un país en un sistema global de precios diferenciales cuidadosamente calibrado que se vería afectado por la transparencia de los precios. De hecho, existen niveles de precios diferenciales en algunas áreas [17], especialmente para los medicamentos contra el VIH, las vacunas y los anticonceptivos. Pero incluso en tales casos, un precio diferenciado no significa necesariamente que sea un precio asequible [18] que coincida con la capacidad de pago de un país.

Además, en los países de altos y medianos ingresos que generan ganancias, los precios de los medicamentos son en gran medida el resultado de la negociación, no un sistema sistemático global de fijación de precios por niveles. Los países con menos influencia negociadora, como los mercados más pequeños o menos ricos, pueden terminar pagando más [19] que los más grandes y ricos. El *status quo* no garantiza la asequibilidad ni favorece sistemáticamente a los menos ricos: la transparencia no puede arruinar un Jardín de Edén inexistente.

La afirmación n.º 3 es que la industria farmacéutica no puede calcular el gasto en I + D de un producto exitoso; simplemente es demasiado difícil. Sin embargo, las empresas hacen cálculos de

costos todos los días para informar sus decisiones estratégicas. En 2014, cuando el Senado de EE UU investigó [19] el precio de US\$84.000 de Gilead Sciences para el medicamento contra la hepatitis C sofosbuvir, la compañía reveló (a pedido) que había gastado US\$943 millones en I + D, lo que indica que tenían los datos disponibles.

Algunos investigadores académicos han estimado los gastos promedio en I + D por medicamento utilizando datos confidenciales provenientes de la industria [20], o datos agregados disponibles al público [21], pero estas estimaciones a menudo son cuestionadas [22]. Además, los costos de I + D varían ampliamente según el tipo de tecnología y enfermedad [23], lo que hace que los promedios generales sean inadecuados para la formulación de políticas. Y existen diferencias razonables [24] en la metodología. Exigir que se divulguen los gastos de I + D y las metodologías subyacentes a los cálculos ayudaría a los encargados de formular políticas a evaluar si el precio de un medicamento es justo [25] y a diseñar mejores incentivos para la innovación [26].

La afirmación n.º 4 es que la transparencia de los gastos de I + D dará como resultado precios que apenas cubrirán los costos y, por lo tanto, las ganancias serán inadecuadas para reinvertir en I + D en el futuro.

!Si fuera tan simple! Como se señaló anteriormente, los precios de los medicamentos son el producto final de interacciones complejas entre muchos factores: los compradores no pueden dictar precios basados en costo más una ganancia.

En última instancia, debe reconocerse que la transparencia por sí sola no reducirá automáticamente los precios ni mejorará de manera uniforme el acceso a los medicamentos críticos para quienes los necesitan. Pero abordará la asimetría de información que actualmente perjudica en gran medida a los compradores. Con suerte, también volverá a inyectar un poco de cordura a una situación en que medicamentos con precios de cientos de miles [27] a millones [28] de dólares se están convirtiendo en algo normal [29].

Al final del día, la buena gobernanza exige transparencia [30]. El sector farmacéutico no debería ser una excepción a esta regla. Si finalmente se aprueba la resolución de la WHA sobre la transparencia que se está negociando esta semana, y tanto si se trata de una resolución fuerte como débil [31], todos los gobiernos deberían considerar tomar medidas nacionales para exigir de una industria cuyas decisiones tienen consecuencias de vida o muerte una mayor divulgación de información.

Asegurar la calidad de los medicamentos al adquirirlos [32] Desafortunadamente, los medicamentos falsificados y de baja calidad son altamente prevalentes en todos aquellos países donde las autoridades reguladoras con pocos recursos no pueden supervisar adecuadamente los medicamentos a lo largo de los complejos y globalizados canales de suministro. Representantes de la OMS, reguladores, donantes y organizaciones operativas discutieron cómo superar este problema en un evento celebrado al margen de la 72a Asamblea Mundial de la Salud en Ginebra, el 21 de mayo de 2019. El evento fue organizado conjuntamente por el Gobierno de Bélgica, la Fundación Bill y Melinda Gates (BMGF), la Agencia Sueca de Cooperación Internacional para el

Desarrollo (SIDA), el Departamento de Salud de la República de Sudáfrica y la USP.

El informe del evento, "Asegurar la calidad de los medicamentos al adquirirlos", ya está disponible, y puede acceder aquí (https://www.itg.be/Files/docs/Assuring_Medicine_Quality_WHA_RT_7_2_519.pdf) [33]:

Verá que la última llamada a la acción incluye los siguientes puntos:

- Solicite a la OMS que continúe desempeñando un papel de liderazgo en el suministro de orientación sobre políticas y prácticas de garantía de calidad en la producción y adquisición de medicamentos, así como en facilitar el intercambio de información y la coordinación entre los Estados miembros y las partes interesadas relevantes.
- Solicitar a la OMS que amplíe el alcance de los productos elegibles para el programa de precalificación y que fortalezca aún más sus programas para desarrollar la capacidad reguladora para supervisar y asegurar la calidad de los productos y las cadenas de suministro por parte de las autoridades reguladoras nacionales y regionales.
- Solicitar a los Estados Miembros y a otros que apoyen adecuadamente tanto el programa de precalificación como el programa de fortalecimiento de los sistemas reguladores nacionales y regionales de la OMS.
- Solicitar a los gobiernos de los países de bajos y medianos ingresos, a los gobiernos de los países exportadores y a todos los donantes e implementadores que utilicen políticas y prácticas de adquisición efectivas en todos los programas y contextos para ayudar a garantizar el derecho de todos a recibir medicamentos y productos médicos de calidad asegurada.
- Solicite a todos los compradores y a sus financiadores que prioricen los requisitos efectivos de garantía de calidad en su política de adquisiciones y, en particular, que compren solo a proveedores acreditados cuyos productos cumplan o excedan los estándares de calidad de los productos de la OMS. Esto ayudaría a mejorar el mercado, pues crearía incentivos sólidos para que los fabricantes y proveedores inviertan en calidad.
- Solicitar mecanismos predecibles, responsables y transparentes en las prácticas y políticas de adquisición para el beneficio de los pacientes y las comunidades en los LMIC.

Referencias

1. <https://www.healthpolicy-watch.org/future-of-drug-pricing-resolution-hangs-in-balance-at-world-health-assembly/>
2. <https://www.healthpolicy-watch.org/drug-price-transparency-10-countries-back-world-health-assembly-resolution/>
3. <https://www.economist.com/business/2019/05/21/the-global-battle-over-high-drug-prices>
4. <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k840>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078828/>
6. <https://www.who.int/hiv/amds/gprm/en/>
7. https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en/

8. <https://www.who.int/hiv/amds/gprm/en/>
9. <https://www.iqvia.com/institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>. Better information
10. https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/module2/v3p_myths_and_facts.pdf
11. <https://youtu.be/v7EmUFU5k1Y>
12. <https://www.healthpolicy-watch.org/several-ministers-of-health-speak-up-for-drug-market-transparency-lower-prices-at-wha-side-event/>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019947/>
14. <https://nextbillion.net/tiered-pricing-suerie-moon-part-2/>
15. <https://scholarship.law.uci.edu/ucilr/vol6/iss3/3/>
16. <https://nextbillion.net/tiered-pricing-by-suerie-moon/>
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3214768/>
18. <https://www.msf.org.za/about-us/publications/op-eds-opinions-and-analysis/secret-medicine-prices-cost-lives>
19. <https://www.finance.senate.gov/ranking-members-news/wyden-grassley-sovaldi-investigation-finds-revenue-driven-pricing-strategy-behind-84-000-hepatitis-drug>
20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928437>
21. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2653012>
22. <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report>
23. <https://gatesopenresearch.org/articles/2-23>
24. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851010003659>
25. <https://reg.unog.ch/event/28787/material/slides/14.pdf>
26. <https://www.healthpolicy-watch.org/how-transparency-of-the-costs-of-clinical-trials-will-improve-policy-making/>
27. <https://www.irishtimes.com/news/health/hse-drugs-group-decides-against-approving-drug-for-rare-muscle-wasting-disease-1.3900641>
28. <https://www.fiercepharma.com/pharma/novartis-ceo-narasimhan-preps-zolgensma-launch-call-for-new-drug-payment-model>
29. https://www.swissinfo.ch/eng/world-health-assembly_push-for-drug-pricing-transparency-strikes-a-nerve-with-industry/44969974
30. <https://www.hhrjournal.org/2019/05/drug-price-transparency-calls-move-from-south-africa-to-wha/>
31. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_ACONF2-en.pdf
32. http://www.itg.be/Files/docs/Assuring_Medicine_Quality_WHA_RT_7_2_519.pdf
33. <https://www.itg.be/E/Article/access-to-quality-medicines-gains-momentum>

La OMS actualiza sus orientaciones mundiales sobre medicamentos y pruebas diagnósticas para abordar problemas de salud específicos, priorizar los tratamientos más eficaces y mejorar el acceso a terapias asequibles
OMS

Comunicado de Prensa, 9 de julio de 2019
<https://www.who.int/es/news-room/detail/09-07-2019-who-updates-global-guidance-on-medicines-and-diagnostic-tests-to-address-health-challenges-prioritize-highly-effective-therapeutics-and-improve-affordable-access>

Hoy se publican las nuevas listas de medicamentos y pruebas diagnósticas esenciales

Las listas de medicamentos y de pruebas diagnósticas esenciales de la OMS son documentos orientativos primordiales para que los países prioricen los productos esenciales que sus sistemas de salud deben ofrecer ampliamente y a un precio asequible.

Hoy se publican las nuevas revisiones de ambas listas. En esta ocasión se ha hecho hincapié en la lucha contra el cáncer y en otros problemas de salud a escala mundial mediante soluciones eficaces, una priorización inteligente y la mejora del acceso para los pacientes.

Como explica el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la Organización, «más de 150 países de todo el mundo utilizan la Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales para determinar cuáles son los medicamentos más eficaces y rentables, basándose en datos científicos y en sus efectos sobre la salud. Al incluir algunos de los antineoplásicos más nuevos y avanzados, no hacemos más que afirmar que estos medicamentos que salvan vidas deben ser asequibles para todas las personas, y no solo para las que puedan pagarlos».

La Lista de Medicamentos Esenciales (2019)

Antineoplásicos: en los últimos años han aparecido varios fármacos antineoplásicos, pero solo unos pocos proporcionan beneficios suficientes para que se los considere esenciales. Los cinco antineoplásicos que se han añadido a la lista son los que la OMS considera mejores, en términos de tasas de supervivencia, para tratar el melanoma, determinadas neoplasias hemáticas y los cánceres de pulmón y de próstata.

Por ejemplo, con el nivolumab y el pembrolizumab, dos fármacos utilizados en inmunoterapia desarrollados recientemente se han obtenido tasas de hasta el 50% de supervivencia al melanoma avanzado, un cáncer que hasta hace poco era incurable.

Antibióticos: el Comité de Expertos en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales ha reforzado sus recomendaciones sobre el uso de antibióticos mediante la actualización de las categorías «AWARE», que indican los antibióticos que se deben utilizar para tratar las infecciones más graves y frecuentes con el fin de mejorar los resultados y reducir el riesgo de que aparezcan resistencias. El Comité ha recomendado agregar tres nuevos antibióticos considerados esenciales para tratar las infecciones multirresistentes.

Estos son otros fármacos añadidos a la lista:

- nuevos anticoagulantes orales para prevenir el accidente cerebral vascular, como alternativa a la warfarina en los pacientes con fibrilación auricular y para tratar la trombosis venosa profunda; son especialmente útiles en los países de bajos ingresos porque, a diferencia de la warfarina, no requieren un control regular;
- productos biológicos y sus biosimilares para tratar enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide y determinadas enfermedades inflamatorias intestinales;
- carbetocina termoestable para prevenir la hemorragia posparto; esta nueva formulación tiene efectos similares a la oxitocina, el

tratamiento habitual actual, pero es más ventajosa para los países tropicales porque no necesita refrigeración.

El Comité de Expertos recibe propuestas de inclusión de varios productos, pero no todos acaban en la lista. Por ejemplo, se han presentado fármacos para tratar la esclerosis múltiple que no se han incluido. Por otro lado, el Comité ha señalado que no se le ha propuesto añadir algunos tratamientos útiles comercializados en muchos países, y que desearía recibir peticiones revisadas con todas las opciones disponibles. Asimismo, tampoco ha recomendado incluir el metilfenidato como tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), debido a la incertidumbre en la estimación de sus beneficios.

Lista de pruebas diagnósticas esenciales (in vitro)

La primera Lista de pruebas diagnósticas esenciales, publicada en 2018, se centraba en un número limitado de enfermedades prioritarias: la infección por el VIH, el paludismo, la tuberculosis y la hepatitis. La nueva lista incluye también productos para diagnosticar otras enfermedades transmisibles y no transmisibles.

Cáncer: habida cuenta de la importancia de diagnosticar el cáncer precozmente (el 70% de las defunciones por cáncer ocurren en países de ingresos medianos y bajos, principalmente porque la mayoría de los casos se diagnostican demasiado tarde), la OMS ha añadido 12 pruebas para identificar diversos tumores sólidos (como los colorrectales, hepáticos, cervicouterinos, de próstata, de mama y de células germinales), así como leucemia y los linfomas.

Para facilitar el diagnóstico correcto del cáncer, se ha añadido una nueva sección sobre pruebas utilizadas en anatomía patológica que se deben poner a disposición de los laboratorios especializados.

Enfermedades infecciosas: la lista abarca también otras enfermedades infecciosas prevalentes en los países de ingresos medianos y bajos, como el cólera, y enfermedades desatendidas, como la leishmaniasis, la esquistosomiasis, el dengue y la enfermedad por el virus de Zika.

Además, se ha añadido una sección dedicada a las pruebas diagnósticas de la gripe para los centros de salud de las comunidades que no disponen de laboratorios.

Pruebas generales: se ha ampliado la lista para incluir pruebas generales utilizadas para diagnosticar diversas enfermedades y afecciones, como la anemia ferropénica, la disfunción tiroidea o la anemia drepanocítica (un tipo de anemia congénita muy común en el África subsahariana).

Otra actualización destacable es la nueva sección sobre pruebas de detección de enfermedades en las donaciones de sangre, en el marco de la estrategia de la OMS para mejorar la inocuidad de las transfusiones.

Mariângela Simão, Subdirectora General de Acceso a Medicamentos, Vacunas y Productos Farmacéuticos de la OMS, señala: «La Lista de Pruebas Diagnósticas Esenciales se estableció por primera vez en 2018 para orientar el suministro de pruebas y mejorar los resultados de los tratamientos. A medida que los países avanzan para alcanzar la cobertura sanitaria

universal y se mejora la disponibilidad de medicamentos, será vital contar con las pruebas diagnósticas adecuadas para prescribir correctamente los tratamientos».

Nota para los editores

En la Lista actualizada de Medicamentos Esenciales se han añadido 28 fármacos para adultos y 23 para niños y se establecen nuevas indicaciones para 26 fármacos ya listados, lo que hace un total de 460 productos que se consideran esenciales para satisfacer las necesidades básicas de la salud pública. Aunque pueda parecer una cifra elevada, se trata tan solo de una parte de los medicamentos disponibles en el mercado. Al limitar las opciones, la OMS hace hincapié en los beneficios para los pacientes y en el uso eficiente de los recursos económicos para ayudar a los países a establecer prioridades y lograr la cobertura sanitaria universal.

La lista actualizada de pruebas diagnósticas esenciales contiene 46 pruebas generales que se pueden usar en la atención habitual y para detectar y diagnosticar una amplia gama de enfermedades, así como 69 pruebas para detectar, diagnosticar y supervisar enfermedades específicas.

La lista se divide en dos apartados, en función del usuario y del ámbito: el primer apartado es para las comunidades e incluye la autoevaluación, y el segundo está destinado a los laboratorios clínicos, que pueden ser generales o especializados.

Ambas listas de la OMS son referencias para que los países elaboren sus propias listas nacionales basándose en la carga de enfermedad local y la infraestructura sanitaria existente, con el fin de establecer el mejor marco para planificar y ofrecer los servicios de laboratorio y los medicamentos necesarios. A fin de garantizar el acceso a estos productos, se necesitan prácticas correctas de adquisición, cadenas de suministro eficaces, protocolos de gestión de la calidad y personal sanitario cualificado. La eficacia de los servicios de diagnóstico, que utilizan tecnologías, depende también de unas buenas especificaciones técnicas, de la disponibilidad de redes de laboratorios bien diseñadas, de una infraestructura de apoyo adecuada y de la formación adecuada de los usuarios (tanto de los pacientes como del personal sanitario) que garantice la seguridad.

La OMS mantiene medicamentos clave para el cáncer de pulmón fuera de su lista de medicamentos esenciales (*WHO keeps key lung cancer drugs off its essential medicines list*)

Tom Miles, John Miller

Reuters, 9 de julio de 2019

<https://www.reuters.com/article/us-health-medicines-who/who-keeps-key-lung-cancer-drugs-off-its-essential-medicines-list-idUSKCN1U40YS>

La lista de medicamentos esenciales (LME) recomendados a nivel mundial fue actualizada el martes cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una revisión bienal, agregando 28 medicamentos, incluyendo una píldora abortiva, pero omitiendo varios tratamientos innovadores para el cáncer de pulmón.

La Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, que incluye tratamientos que la OMS considera estándares globales que deberían estar disponibles en todas partes, tiene como objetivo ayudar a los gobiernos a tomar las mejores decisiones para sus sistemas de salud.

La última edición rechazó a Keytruda de Merck, Opdivo de Bristol-Myers Squibb y Tecentriq de Roche para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, y que han acumulado miles de millones de dólares en ventas en los últimos años.

"El Comité consideró que su lugar en la terapia para esta afección todavía está evolucionando y que se necesitan más datos con un seguimiento más prolongado para demostrar mejor las estimaciones de la magnitud real de su beneficio", dijo la OMS.

Sí recomendó Keytruda y Opdivo, también conocidos como pembrolizumab y nivolumab, para el melanoma avanzado, diciendo que habían demostrado mejorar las tasas de supervivencia en un 50% para una condición que era incurable hasta hace poco.

La OMS tiene una lista central de 460 medicamentos y una lista complementaria de tratamientos que requieren cuidados o instalaciones especiales. Sacó la mifepristona, el producto para el aborto, de la lista complementaria y la puso en la lista central, eliminando una nota que decía que requería "supervisión médica estrecha".

Sin embargo, retuvo una nota que decía que la mifepristona debería usarse "donde lo permita la legislación nacional y donde sea culturalmente aceptable". Nicola Magrini, secretaria del comité de expertos de la OMS para la selección y uso de medicamentos esenciales, dijo que hubo 65 solicitudes de adiciones y aproximadamente un tercio fueron rechazadas.

A pesar de la exclusión de Tecentriq, Roche sigue convencida de los méritos de su llamado inhibidor del punto de control que ayuda a quitar los frenos del sistema inmunitario, por lo que puede atacar las células cancerosas.

"Estamos decepcionados de que, en esta ocasión, nuestro inhibidor de punto de control Tecentriq no esté incluido en la LME", dijo el fabricante de medicamentos con sede en Basilea sobre la lista.

"Los tratamientos complejos, como los del cáncer, a menudo requieren diagnósticos sofisticados, capacitación especializada para los profesionales de la salud e infraestructura hospitalaria para que los pacientes obtengan la atención que necesitan".

Los cambios de 2019 se basaron en los beneficios para la salud que están disponibles gracias a nuevas investigaciones y nuevos desarrollos. Magrini dijo que normalmente tomaba unos años para que las recomendaciones se filtraran a los sistemas de salud.

Biosimilares emergentes

Otro medicamento de Roche, el medicamento para la esclerosis múltiple con ventas de US\$2.400 millones por año, Ocrevus, tampoco quedó en la lista, al igual que los tratamientos rivales para la esclerosis múltiple, Gilenya, de Novartis, y acetato de glatiramer, el nombre genérico de la Copaxona de Teva.

La OMS concluyó que no mostraban ser claramente superiores a otras opciones, al considerar factores como la asequibilidad. Ocrevus cuesta US\$65.000 anualmente, mientras que el precio de lista de Gilenya en EE UU ronda en los US\$100.000.

Otro candidato rechazado fue el metilfenidato, Ritalin, para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), que Magrini dijo que produjo "datos de eficacia poco convincentes sobre sus beneficios a largo plazo".

Entre las adiciones se encuentran los anticoagulantes para prevenir el accidente cerebrovascular y el tratamiento de la trombosis venosa profunda, que ofrecen una alternativa a la Warfarina, cuyos requisitos de monitoreo regular pueden ser un desafío en los países más pobres.

Otro fue la carbetocina para la hemorragia posparto, un análogo de la oxitocina, pero sin los requisitos de refrigeración de la oxitocina.

El producto de grandes ventas de AbbVie, Humira, o adalimumab con US\$19.000 millones por año en ventas, así como copias emergentes, o biosimilares, se agregaron para el tratamiento de la artritis reumatoide y los trastornos inflamatorios.

Si bien el adalimumab es costoso, el comité concluyó que "una mayor disponibilidad de productos biosimilares podría provocar una mayor competencia en el mercado y una reducción de precios".

La lista de la OMS también incluyó una vacuna contra el dengue para su uso en algunas poblaciones de alto riesgo.

La vacuna, Dengvaxia de Sanofi, puede aumentar el riesgo de dengue grave en niños que nunca estuvieron expuestos al virus, y está en el centro de un problema de salud en Filipinas, donde el Departamento de Justicia ha dicho que ha encontrado una causa probable para acusar a funcionarios de más de 10 muertes.

Sanofi ha dicho repetidamente que Dengvaxia es segura y efectiva.

El informe de la OMS sobre la lista está disponible en este enlace:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325773/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.05-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Médicos sin Fronteras critica a la coalición Gavi por el acceso a las vacunas contra la neumonía (*Doctors Without Borders criticizes the Gavi coalition over access to pneumonia vaccines*)

Ed Silverman

Statnews, 3 de septiembre de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/09/03/vaccines-prices-pneumonia-gavi/>

Traducido por Salud y Fármacos

Se ha desatado una trifulca entre la Alianza para las Vacunas (Gavi), y Médicos Sin Fronteras por los compromisos de financiación de las vacunas contra la neumonía a precios accesibles para los países en desarrollo.

El problema es el costo de las vacunas antineumocócicas (PCV) que Gavi, a través de un mecanismo de financiamiento, ayuda a los países a comprar. Creada hace casi dos décadas, Gavi es una asociación público-privada que actúa como puente entre los fabricantes de medicamentos y los grupos filantrópicos en la negociación de suministros para docenas de países pobres y en desarrollo.

Actualmente, la organización ayuda a financiar las vacunas antineumocócicas vendidas por Pfizer (PFE) y GlaxoSmithKline (GSK) a un costo de aproximadamente US\$9 por niño. Pero un tercer fabricante, Serum Institute of India, anunció recientemente que sacará una vacuna por US\$6 a finales de este año, según Médicos Sin Fronteras.

El grupo señaló que en 2007 se creó un fondo de US\$1.500 millones para apoyar el desarrollo de vacunas neumocócicas asequibles, y argumentó que GAVI debería comprometerse a utilizar los fondos restantes para organizar las compras al proveedor indio. Mientras tanto, el grupo también afirmó que Pfizer y Glaxo mantuvieron un duopolio que les permitió cobrar precios altos y generar US\$1.200 millones en ganancias.

"Millones de niños en todo el mundo siguen siendo vulnerables a la neumonía debido a los precios de explotación de Pfizer y GSK", dijo Kate Elder, asesora de políticas de vacunas para la campaña de acceso de MSF, en un comunicado. "... Con la entrada esperada de un nuevo y más asequible productor de vacunas contra la neumonía, Gavi tiene la oportunidad de estimular la competencia real en el mercado de PCV".

El problema es crucial, dado que se estima que la neumonía causa más de una cuarta parte de todas las muertes en niños menores de cinco años: casi un millón de vidas jóvenes se pierden cada año.

Una portavoz de Pfizer nos dirigió a una declaración emitida en marzo en la que el fabricante de medicamentos señaló que su precio se redujo en 5 centavos por dosis. Pedimos a Glaxo un comentario y lo actualizaremos en consecuencia.

[ACTUALIZACIÓN: Una portavoz de Glaxo nos escribió que la vacuna "es una de las más complejas que hemos fabricado, esencialmente combinando 10 vacunas en una", pero el fabricante de medicamentos ofrece un "precio con un gran descuento", que es el precio "más bajo" disponible a nivel mundial "Para que podamos continuar suministrando vacunas a largo plazo y continuar innovando, necesitamos poder cubrir nuestros costos y ser sostenibles", por lo que Glaxo adoptó una política de precios escalonados". La compañía también cree que hay espacio para otros productores, dada la necesidad médica insatisfecha.]

La crítica surgió cuando Gavi dio a conocer un ambicioso plan para ampliar la cantidad de dosis que ayuda a comprar a los países en desarrollo y eventualmente vacunar a 300 millones de niños adicionales entre 2021 y 2025. Gavi actualmente está financiada por varios gobiernos, corporaciones, fundaciones e individuos. Entre los donantes está la Fundación Bill y Melinda Gates.

Una portavoz de Gavi nos escribió diciendo que los fondos para las vacunas expirarán a fines de 2020, y que los donantes y las partes interesadas deben tomar decisiones con respecto a los fondos restantes. "La forma y la dirección de todos los programas de vacunas de Gavi posteriores a 2020 dependen de las decisiones de la junta para el período estratégico 2021-2025, que aún no se han tomado, así como de la reposición exitosa de fondos", escribió.

Sin embargo, agregó que Gavi ya enumera la vacuna de Serum, que está siendo revisada por la OMS, para que los países la introduzcan o la utilicen en lugar de las otras vacunas. UNICEF puede iniciar las compras, continuó, aunque el suministro solo se puede hacer cuando la vacuna esté precalificada por la OMS. Y el precio vendrá determinado por el proceso de UNICEF.

Una portavoz de Médicos sin Fronteras respondió que Gavi "no atendió llamadas... a mejorar su trabajo apoyando la disponibilidad de una próxima vacuna más asequible de un fabricante indio". Agregó que los dos fabricantes de medicamentos no "necesitan esta financiación especial para poder vender sus vacunas a los países más pobres del mundo".

Médicos sin Fronteras también sostuvo que Gavi podría ahorrar US\$1.000 millones con vacunas antineumocócicas más nuevas y asequibles y que también se puede esperar que los países que eventualmente abandonen la financiación de Gavi ahorren dinero.

Esta no es la primera vez que el grupo de defensa ha castigado a los grandes fabricantes de medicamentos por sus precios.

En respuesta a la presión de Médicos Sin Fronteras, Pfizer redujo hace tres años el precio de su vacuna a organizaciones no gubernamentales que abastecen a países pobres, cobrando el mismo precio de aproximadamente US\$9 por niño que paga Gavi. La medida se produjo después de que Glaxo también acordara bajar su precio a un nivel similar.

Sudáfrica promueve el debate en la UNCTAD sobre la competencia en los mercados sanitarios y en el precio de los medicamentos (*South Africa promotes discussion at UNCTAD on competition in healthcare markets and pricing of medicines*) South Center

Southnews, 2019; 275, 16 de Agosto de 2019

La Comisión de la Competencia de Sudáfrica participó en la Conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo (UNCTAD) en un debate de expertos sobre la competencia en los mercados de salud. En él se destacó el papel central de las autoridades de competencia para corregir las ineficiencias del mercado y el aumento de los precios en los mercados de salud, lo que incluye abordar el ejercicio abusivo de los derechos de propiedad intelectual en el sector farmacéutico. Las autoridades de competencia pueden trabajar no solo para promover mercados más eficientes, sino también para lograr otros objetivos sociales, como el derecho a la salud.

Ver el documento completo en inglés Discussion on "Competition in Healthcare Markets:

Access and Affordability" del Intergovernmental Group of Experts on Competition Law and Policy, julio de 2019 en https://unctad.org/meetings/en/SessionalDocuments/cicpl%2018th%20Healthcare_Pharmas.SA.pdf

ONUSIDA celebra el nombramiento de Winnie Byanyima como su nueva directora ejecutiva

Comunicado de prensa, 14 de agosto de 2019

https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2019/august/20190814_unaids-exd

GINEBRA, 14 de agosto de 2019—ONUSIDA da una cálida bienvenida a Winnie Byanyima, su nueva directora ejecutiva. La Sra. Byanyima tiene a sus espaldas más de 30 años de experiencia en liderazgo político, diplomacia y compromiso humanitario.

«Para mí es todo un honor unirme a ONUSIDA en calidad de directora ejecutiva en un momento tan crítico como este en el que nos encontramos con relación a la respuesta al VIH», afirmó la Sra. Byanyima. «Poner fin al sida como amenaza para la salud pública para 2030 es un objetivo que está al alcance del mundo, aunque no subestimo la magnitud del desafío que tenemos por delante. Trabajando mano a mano con todos sus socios, ONUSIDA debe continuar dando voz a las personas que han quedado desatendidas y defendiendo los derechos humanos como la única manera de acabar con la epidemia».

El secretario general de las Naciones Unidas, António Guterres, nombró a la Sra. Byanyima directora ejecutiva de ONUSIDA y subsecretaria general de las Naciones Unidas tras un exhaustivo proceso de selección en el que participó un comité de búsqueda integrado por miembros de la Junta de Coordinación del Programa de ONUSIDA. El Comité de Organizaciones Copatrocinadoras de ONUSIDA se encargó de presentar al secretario general su recomendación final respecto al nombramiento.

La Sra. Byanyima aporta una enorme experiencia y su compromiso con la voluntad de aprovechar el poder de los gobiernos, las agencias multilaterales, el sector privado y la sociedad civil para erradicar la epidemia de sida en todo el mundo. La Sra. Byanyima ha sido directora ejecutiva de Oxfam International desde 2013. Anteriormente había trabajado durante siete años como directora de Género y Desarrollo en el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo.

La Sra. Byanyima comenzó su carrera profesional como defensora de las comunidades y de las mujeres marginadas hace 30 años cuando era miembro del parlamento en la Asamblea Nacional de Uganda. En 2004 pasó a ser directora de Mujeres y Desarrollo en la Comisión de la Unión Africana, donde trabajó en el Protocolo de los Derechos de la Mujer en África, un instrumento internacional de los derechos humanos que se convirtió en una importante herramienta para reducir el desproporcionado efecto que tenía el VIH en las vidas de las mujeres en África.

La Sra. Byanyima tiene un título avanzado en Ingeniería Mecánica (en Conservación de Energía y Medio Ambiente) por

el Instituto de Tecnología de Cranfield y una licenciatura en Ingeniería Aeronáutica por la Universidad de Mánchester.

El secretario general desea hacer llegar su aprecio y gratitud a Gunilla Carlsson, la directora ejecutiva adjunta de Dirección y Gobernanza de ONUSIDA, por el gran trabajo desempeñado como directora ejecutiva en funciones.

ONUSIDA

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) lidera e inspira al mundo para hacer realidad su meta global de cero nuevas infecciones por el VIH, cero discriminaciones y cero muertes relacionadas con el sida. ONUSIDA aúna los esfuerzos de 11 organizaciones de las Naciones Unidas (ACNUR, UNICEF, PMA, PNUD, UNFPA, UNODC, ONU Mujeres, OIT, UNESCO, OMS y Banco Mundial) y trabaja en estrecha colaboración con asociados mundiales y nacionales para poner fin a la epidemia de sida para el 2030 como parte de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.